

Sommaire

INTRODUCTION :	4
I.GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS :	6
I.1. Le médicament.....	6
I.1.1. Définition	6
I.2.Principe actif	6
I.2.1. Définition	6
I.3. Excipient	6
I.3.1. Définition	6
I.3.2. Excipient à effet notoire.....	6
I.4. Princeps.....	7
I.4.1. Définition	7
I.5. Générique	7
I.5.1. Définition	7
I.5.2. Type de génériques	7
I.6. Dénomination des médicaments	8
I.7. Autorisation de mise sur le marché (AMM)	8
I.7.1. Définition	8
I.7.2. Dossier de demande d'AMM.....	8
I.8. Les voies d'administration des médicaments	9
I.9. Les comprimés	9
I.9.1. Définition	9
I.9.2. Types de comprimés	10
I.9.3. Les avantages de la forme «comprimés»	11
I.9.3. Les inconvénients de la forme «comprimé »	11
I.10.Inverter (Générique du Corvasal).....	12
I.10.1.Forme et présentation	12
I.10.2. Composition	12
I.10.3. Identification du PA	12
I.10.4.Classe pharmacologique.....	13
I.10.5.Mode d'action	13
I.10.6.Posologie et mode d'administration.....	13
I.10.7.Contre-indications et précautions d'emploi	13

I.10.8.Effets secondaires.....	13
I.10.9.Interactions médicamenteuses.....	14
I.10.10.Pharmacocinétique	14
I.10.11. Conditions de conservation.....	15
II.NOTIONS DE PHARMACOLOGIE	16
II.1. Introduction.....	16
II.1.1. Phase biopharmaceutique	16
II.1.2.Phase pharmacocinétique.....	16
II.1.3. Phase pharmacodynamique.....	19
II.2. Biodisponibilité.....	20
II.2.1.Définition	20
II.2.2.Raisons justifiant une étude de biodisponibilité	20
II.2.3.Modalités de détermination de la biodisponibilité.....	20
II.2.4.Types de biodisponibilité.....	20
II.3. La bioéquivalence	21
III.DISSOLUTION.....	22
III.1. Définitions	22
III.2. Principe de la dissolution	22
III.2.1. La solubilité	23
III.2.2. La vitesse de dissolution	24
III.3. Essai de dissolution des formes solides	26
III.3.1.Principe	26
III.3.2.Conditions opératoires.....	26
III.3.3.Normes	26
III.3.4.Milieus de dissolution	26
III.3.5.Méthodes de dissolution.....	27
IV. Angine de poitrine.....	28
IV.1.Définition	28
IV.2.Types d'angine de poitrine	28
IV.3.Médicaments anti-angineux	29
IV.3.1.Principaux médicaments anti-angineux.....	29
IV.3.2.Utilisation pratique des anti-angineux.....	30
V. Contrôle qualité de la matière première (Molsidomine).....	32
V.1. Analyse physico-chimique de la molsidomine	32

V.1.1. Caractères	32
V.1.2. Identification	32
V.2. Essai	32
VI. Résultats du contrôle qualité de la molsidomine	34
VI.1. Résultats de l'analyse physico-chimique de la molsidomine	34
VI.2. Résultats obtenus lors de l'identification par l'infrarouge	35
VII. Contrôle du produit fini(Inverter)	41
VII.1. Test analytique	41
VII.2. Tests pharmaco-techniques	43
VII.2.1. Test de friabilité	43
VII.2.2. Masse moyenne.....	44
VII.2.3. <i>Temps de désagrégation</i>	44
VII.2.4. <i>Dureté radiale</i>	45
VIII. Résultats du contrôle du produit fini	46
VIII.1. Test analytique.....	46
VIII.2. Test pharmaco- technique	49
VIII.2.1. Test de friabilité	49
VIII.2.2. Masse moyenne des comprimés.....	49
VIII.2.3. Temps de désagrégation	51
VIII.2.4. Test de dureté	51
IX. Réalisation d'un profil de dissolution (nouveau protocole)	52
IX.1. Définition.....	52
IX.2. Méthodologie.....	52
IX.3. Critères d'acceptation	53
IX.4. Application	53
X. Test de dissolution	54
XI. Résultats du test de dissolution	56
XI.1. Calcul statistique	68
XI.2. Interprétation	72
XI.3. Discussions	73
Conclusion.....	70
Références bibliographiques	72

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique algérienne, plus particulièrement le Groupe Sidal, est confrontée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matières de recherche et de développement, avec pour objectif, la fabrication de médicaments génériques récents, capables de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité, de qualité et d'innocuité.

A cet égard le sujet qui nous a été proposé par l'unité de production pharmaceutique Biotic El Harrach a pour but de réaliser une étude de bioéquivalence basée sur la dissolution entre un médicament princeps « Corvasal » et son générique « Inverter » selon un nouveau protocole proposé par le LNCPP.

La problématique posée est l'aptitude de l'Inverter à réaliser des profils de dissolution similaire, ou bien assimilable à ceux réalisés par le Corvasal et cela pour trois milieux de dissolution différents :

- ❖ Tampon pH 1,2 : chlorure de potassium, CL
- ❖ Tampon acétate pH 4,5 : acétate de sodium tri-hydraté, acide acétique glacial
- ❖ Tampon phosphate pH 6,8 : phosphate mono potassique, hydroxyde de sodium.

Afin d'aboutir à notre but, nous allons réaliser un profil de dissolution comparatif dans trois milieux différents pour les deux produits en question, ainsi que des tests physico-chimiques et pharmaco-techniques pour le produit fini et des tests physico-chimiques pour la matière première « molsidomine ».

PARTIE THEORIQUE

PARTIE THEORIQUE

I.GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS :

I.1. Le médicament :

I.1.1. Définition :

On entend par «médicament »toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et animales....ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions organiques. [5]

I.2.Principe actif :

I.2.1. Définition :

Tout composant d'un médicament, qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement, la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure, les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs.

Terme équivalent : substance active. [4]

I.3. Excipient :

I.3.1. Définition:

Tout composant, autre que le principe actif, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit, telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication, la formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients. [4]

I.3.2. Excipient à effet notoire :

Ce sont des substances dont la présence peut provoquer des effets nocifs (indésirables) sur le malade, donc qui nécessitent des précautions d'emploi particulières pour certaines catégories de patients. [6]

I.4. Princeps

I.4.1. Définition:

Lorsqu'une firme pharmaceutique découvre une nouvelle substance active contre une maladie, elle la protège en déposant un brevet. Personne d'autre ne pourra produire et commercialiser cette substance pendant la durée du brevet. Le médicament est mis en vente sous un nom de marque, c'est ce qu'on appelle le médicament princeps (original).

I.5. Générique :

I.5.1. Définition :

Les génériques sont des copies de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ils doivent prouver leur équivalence thérapeutique pour légitimer leur substitution avec le princeps, à noter également qu'ils présentent des avantages économiques bien considérables. [6]

I.5.2. Type de génériques : [9]

Il existe trois types de génériques :

➤ Copie-copie :

C'est la copie conforme du médicament original (même molécule, même forme galénique, même excipients), souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique.

➤ Les médicaments essentiellement similaires :

L'excipient change, sans toute fois changer le principe actif, sa quantité, sa forme galénique, ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

➤ Les médicaments assimilables :

La forme galénique change (comprimé au lieu d'une gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base) ; ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

I.6. Dénomination des médicaments : [5]

Chaque médicament possède au moins trois noms :

➤ *Un nom chimique :*

Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règles de nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC.

➤ *une dénomination commune internationale ou «DCI» :*

Cette DCI est attribuée par l'OMS, c'est-à-dire un organisme international, indépendant des firmes pharmaceutiques, selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper, selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique.

➤ *Un nom de spécialité, ou un nom de marque :*

Le signe® veut dire «registered», car ce nom est une propriété commerciale.

Dans ce domaine, l'imagination est reine et la création d'un nom de marque se réfère aux seuls impératifs commerciaux : il s'agit de faire prescrire le médicament, de préférence à son concurrent, à la fois en frappant de façon consciente ou inconsciente l'esprit du médecin par une représentation symbolique flatteuse de son efficacité et de sa sécurité d'emploi, et en aidant la mémoire du prescripteur. Il s'agit aussi de faire apparaître la spécialité comme le seul représentant d'un groupe thérapeutique.

I.7. Autorisation de mise sur le marché (AMM) : [10]

I.7.1. Définition :

L'autorisation de mise sur le marché est l'acte administratif qui permet à un fabricant de commercialiser une spécialité pharmaceutique et au médecin de la prescrire. Elle fixe les conditions de sa commercialisation et son utilisation. Elle est publiée au journal officiel. [10]

I.7.2. Dossier de demande d'AMM :

La délivrance ou le refus de l'AMM reposent sur l'évaluation du dossier de demande présenté par le pétitionnaire. Ce dossier comprend trois parties :

- Dossier pharmaceutique.
- Dossier toxico-pharmacologique.
- Dossier clinique.

I.8. Les voies d'administration des médicaments : [4]

Les principales voies d'administration sont :

- La voie orale
- La voie parentérale
- Les voies transmuqueuses
- La voie cutanée

❖ La voie orale :

a. Principe :

Elle consiste en l'administration du médicament par la bouche, médicament que le malade avale par un mouvement spécial de la langue, empruntant l'œsophage, le médicament est conduit dans l'estomac où il va demeurer tant qu'un mouvement péristaltique spécial ne lui permettra pas de franchir le pylore ensuite, il ira jusqu'à l'intestin grêle où se situent les zones d'absorption de la plus grande partie des principes actifs utilisés en thérapeutique.

b. Avantage :

- Administration aisée et doses élevées en une seule prise.

c. Inconvénients :

- Risque d'altération des principes actifs par les sécrétions du tube digestif, de pH divers (de pH 1,5 à 7,5) contenant aussi des enzymes.
- Possibilité d'irritation du tractus gastro-intestinal par certaines substances (salicylates, anti-inflammatoire, ...etc.).
- Problème de la saveur des médicaments (goût ou odeur) : certains nécessitent une correction et/ou modification (science de l'aromatisation).
- Problème lié à l'absorption du principe actif.

I.9. Les comprimés : [4]

I.9.1. Définition :

Les comprimés sont des préparations solides, contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression, un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale.

I.9.2. Types de comprimés :

- **Les comprimés non enrobés :**

Comprimés à couche unique et comprimés à couche multiples disposés parallèlement ou concentriquement les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives, exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs.

- **Les comprimés enrobés :**

Comprimés recouverts d'une ou plusieurs couche de mélanges de substances diverses telles que : les résines naturelles ou synthétique, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par autorités compétentes, parfois aromatisants et principes actifs. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou suspension dans les conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé.

- **Les comprimés effervescents :**

Comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration.

- **Les comprimés solubles :**

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés, destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

- **Les comprimés dispersibles :**

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration en donnant une dispersion homogène.

- **Les comprimés à libération modifiée :**

Comprimés enrobés ou non. Ils sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant, séparément ou conjointement à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération du ou des principes actifs.

▪ **Les comprimés gastro-résistants :**

Comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastro-résistante (comprimés entériques). Les comprimés recouverts d'un enrobage gastro résistant répondent à la définition des comprimés enrobés.

▪ **Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale :**

Comprimés le plus souvent, non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale du ou des principes actifs ou à la libération et l'absorption du ou des principes actifs, dans une partie définie de la cavité buccale.

I.9.3. Les avantages de la forme «comprimés» :

- Le dosage par unité de prise est précis.
- Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation.
- L'administration de substances peu ou non solubles dans l'eau est ainsi rendue possible ;
- L'administration d'une grande quantité de principes actifs est réalisée dans un volume très restreint ;
- L'emploi est facile ;
- La fabrication industrielle peut se faire à une très grande échelle d'où un prix de revient peu élevé.
- Ils peuvent être enrobés pour masquer une saveur désagréable.

I.9.3. Les inconvénients de la forme «comprimé » :

- Ils peuvent parfois être irritant pour la muqueuse du tractus gastro- intestinal ;
- Les liquides ne peuvent être mis sous forme de comprimés sauf s'ils sont en très faibles quantités.
- La mise au point est quelquefois très délicate.

I.10. Inverter (Générique du Corvasal) :

I.10.1. Forme et présentation : [7]

L'Inverter est un comprimé blanc sécable, disponible sous forme de 2 mg et de 4 mg contenu dans l'ordre dans des boîtes de 40 et 30 comprimés, il est inscrit sur la liste 1.

I.10.2. Composition : [7]

Chaque comprimé de l'Inverter contient un principe actif et quatre excipients.

Principe actif : la molsidomine.

Excipients :

Lactose monohydraté	—————>	Effet notoire
Stéarate de magnésium.		
Polyéthylène glycol 6000.		
Crospovidone.		

I.10.3. Identification du PA : [8]

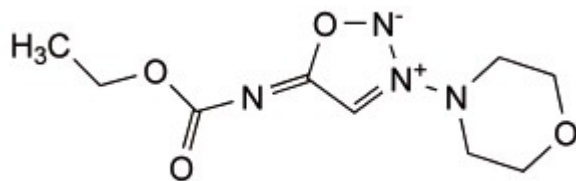
Formule brut :



Nom chimique :

N-(Ethoxycarbonyl)-3-morpholin-4-yl) sydnimine.

Formule développée :



Poids moléculaire : 242,2 g/mole

Classe chimique : sydnimine.

Solubilité :

Assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

I.10.4. Classe pharmacologique: [7]

L'Inverter est un vasodilatateur, qui possède des propriétés multiples, il appartient à la famille des antiangoreux. Il est utilisé dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine.

I.10.5. Mode d'action: [7]

Il agit en provoquant directement et indirectement la relaxation des vaisseaux sanguins cardiaques, favorisant ainsi l'oxygénation du cœur.

La molsidomine est un donneur de NO (monoxyde d'azote). Ce dernier stimule la formation de GMP cyclique ; il en résulte une diminution des taux de calcium intracellulaire et une relaxation vasculaire.

I.10.6. Posologie et mode d'administration : [7]

- Angor sévère :
1 comprimé 3 fois par jour (soit 12 mg de molsidomine).
Un 4^{ème} comprimé peut être nécessaire dans certains angors instables rebelles (soit 16 mg de molsidomine).
- La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison du risque de céphalées chez certains sujets.
- La posologie quotidienne doit être répartie et ajustée en fonction de l'efficacité observée et du rythme d'activité du patient.

I.10.7. Contre-indications et précautions d'emploi : [7]

- L'Inverter est contre indiqué en cas d'hypotension sévère.
- L'utilisation de l'Inverter est déconseillée en cas de grossesse ou d'allaitement.
- On doit aviser le médecin si on souffre d'une affection hépatique.

I.10.8. Effets secondaires: [7]

- La prise du comprimé peut entraîner, surtout en début de traitement, des céphalées et une légère hypotension.
- Exceptionnellement, la survenue de vertige, de troubles digestifs, de prurit et d'hypotension orthostatique a été décrite.

I.10.9.Interactions médicamenteuses: [7]

- Sildénafil : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

I.10.10.Pharmacocinétique: [7]

- **Absorption :**

L'absorption intestinale de la molsidomine est rapide et quasi complète chez l'homme : des taux sériques détectables sont obtenus entre la 5^{ème} et la 10^{ème} minute qui suivent l'administration et 90 % de la dose ingérée traversent la barrière intestinale.

- **Distribution :**

La fixation protéique de la molsidomine est très faible, inférieure à 10 %.

- **Métabolisme :**

La molsidomine est transformée au niveau du foie en ses métabolites actifs (SIN-1, SIN-1A), eux-mêmes secondairement métabolisés en composés inactifs. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes.

- **Demi-vie :**

La demi-vie de la molsidomine non transformée varie entre 1 et 2 heures, celle de ses métabolites entre 4 et 5 heures.

- **Elimination :**

L'élimination de la molsidomine et de ses métabolites se fait par voie rénale : 90 % de la dose ingérée est retrouvée dans les urines, la majorité dans les 24 premières heures. L'excrétion biliaire est faible. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique ou tissulaire en cas d'administration répétée.

L'action de la molsidomine se manifeste en 20 minutes par voie orale.

I.10.11. Conditions de conservation: [7]

Conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

II. NOTIONS DE PHARMACOLOGIE :

II.1. Introduction :

La seconde vie de médicament débute lorsque le malade ouvre le conditionnement et l'ingère (voie orale), donc d'une manière plus scientifique qu'entre le moment de l'administration du principe actif (PA) et celui de l'obtention de l'effet pharmaco-thérapeutique, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases distinctes :

- ✓ **phase biopharmaceutique**
- ✓ **phase pharmacocinétique**
- ✓ **phase pharmacodynamique**

II.1.1. Phase biopharmaceutique : [3]

C'est l'étude de la mise à disposition de l'organisme du PA du médicament en deux étapes :

➤ Libération :

Lors de l'administration d'un comprimé par exemple, forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est sa libération. Elle se fait généralement par désintégration de la forme solide du comprimé, suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles, pour faciliter la dissolution, qui est l'étape suivante.

N.B : *Cette libération peut se faire rapidement (forme à libération rapide) ou lentement (forme à libération prolongée).*

➤ Dissolution :

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire en milieu aqueux au site d'absorption. Lors de l'administration d'un comprimé par exemple, le tube digestif correspond au site d'absorption, à l'intérieur duquel le principe actif doit être solubilisé pour être absorbé.

II.1.2. Phase pharmacocinétique : [3]

Elle comporte quatre phases qui décrivent le devenir du PA, en fonction du temps après sa libération et sa dissolution dans les milieux de l'organisme :

⇒ Absorption.

⇒ Distribution.

⇒ Métabolisme.

⇒ Elimination.

➤ **Absorption :**

C'est le passage à travers une membrane d'un principe actif, déjà en solution dans son site d'administration à la circulation générale ; prenons exemple de la forme comprimé qui est confronté à divers obstacles avant l'atteinte de la circulation générale, illustré dans la figure suivante :

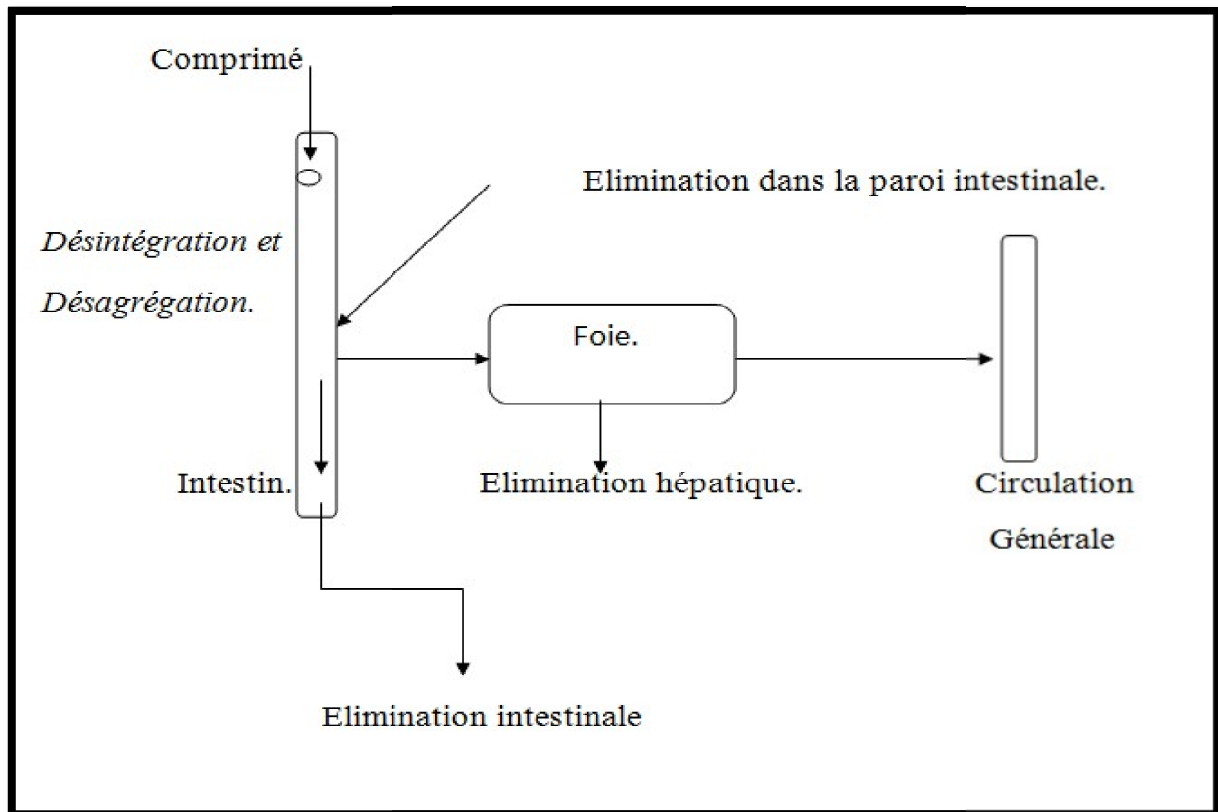


Figure -1-: Représentation schématique des différentes étapes conduisant à l'apparition du PA dans la circulation générale après administration d'un comprimé par la voie orale.

➤ **Distribution :**

Après avoir été absorbée, la molécule véhiculée par le sang se distribue dans les fluides et les tissus de l'organisme et peut ainsi atteindre ses sites récepteurs.

L'effet thérapeutique ou l'apparition d'un effet toxique dépendront de la concentration de cette molécule au voisinage de son site récepteur. Dans la circulation sanguine, le médicament est soit lié aux constituants du sang (protéines ou hématies), soit libre et dissout dans l'eau plasmatique.

➤ **Métabolisme :**

Le métabolisme se définit comme étant la modification subie par un médicament ou une substance organique étrangère à l'organisme, elle implique que la structure chimique a été modifiée par un système enzymatique endogène, donc on peut la considérer comme étant la phase initiale de l'élimination, généralement le métabolite formé est un composé plus polaire et plus soluble dans l'eau, conséquemment le métabolite sera plus rapidement excrété au niveau rénal que le médicament d'origine.

La figure illustre l'influence de la biotransformation sur l'activité pharmacologique du médicament.

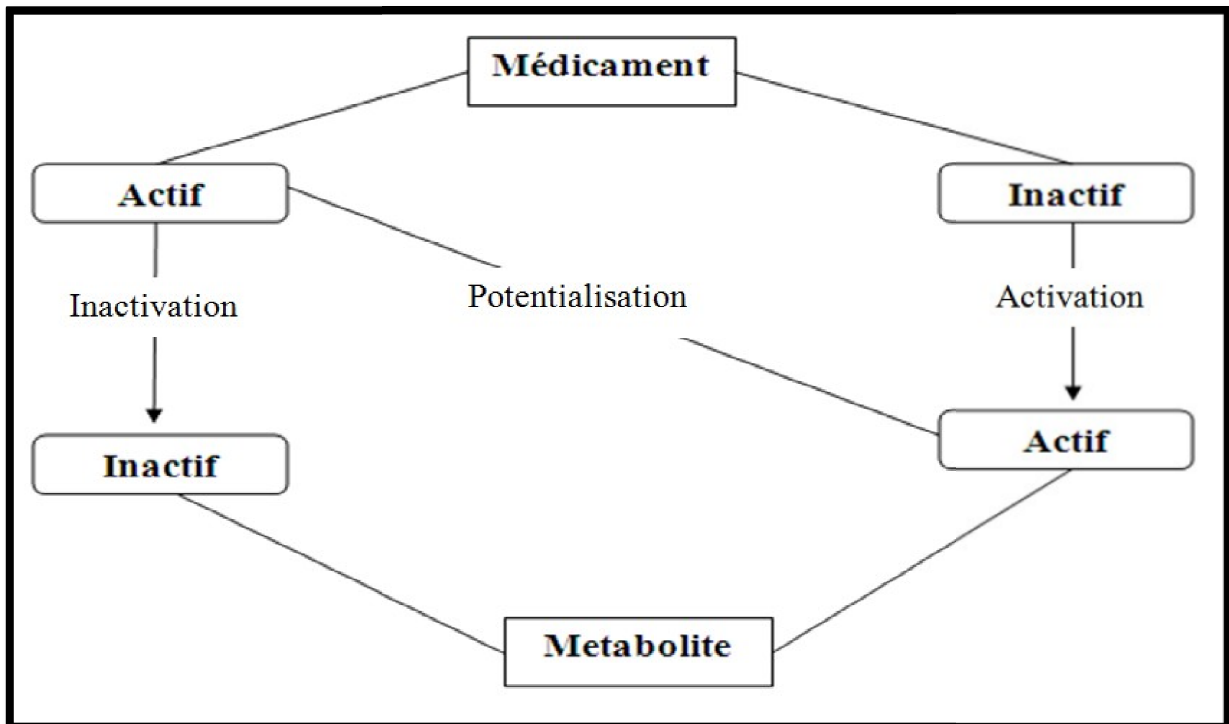


Figure-2- : Effet de la biotransformation sur l'activité pharmacologique du médicament.

➤ **Elimination :**

Toute substance étrangère introduite dans l'organisme sera éventuellement éliminée plus ou moins rapidement, à moins qu'elle se fixe de façon irréversible aux tissus. Il en va de même pour les médicaments (PA) qui seront soumis au processus d'élimination.

L'élimination du médicament de l'organisme, se fait soit par excrétion soit par biotransformation, soit par les deux à la fois.

II.1.3. Phase pharmacodynamique : [3]

La phase pharmacodynamique est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leur mécanisme d'action, c'est-à-dire, elle correspond à la réponse pharmacodynamique résultante de l'interaction d'un principe actif et d'un récepteur. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché.

La figure suivante illustre les différentes phases du médicament dans l'organisme :

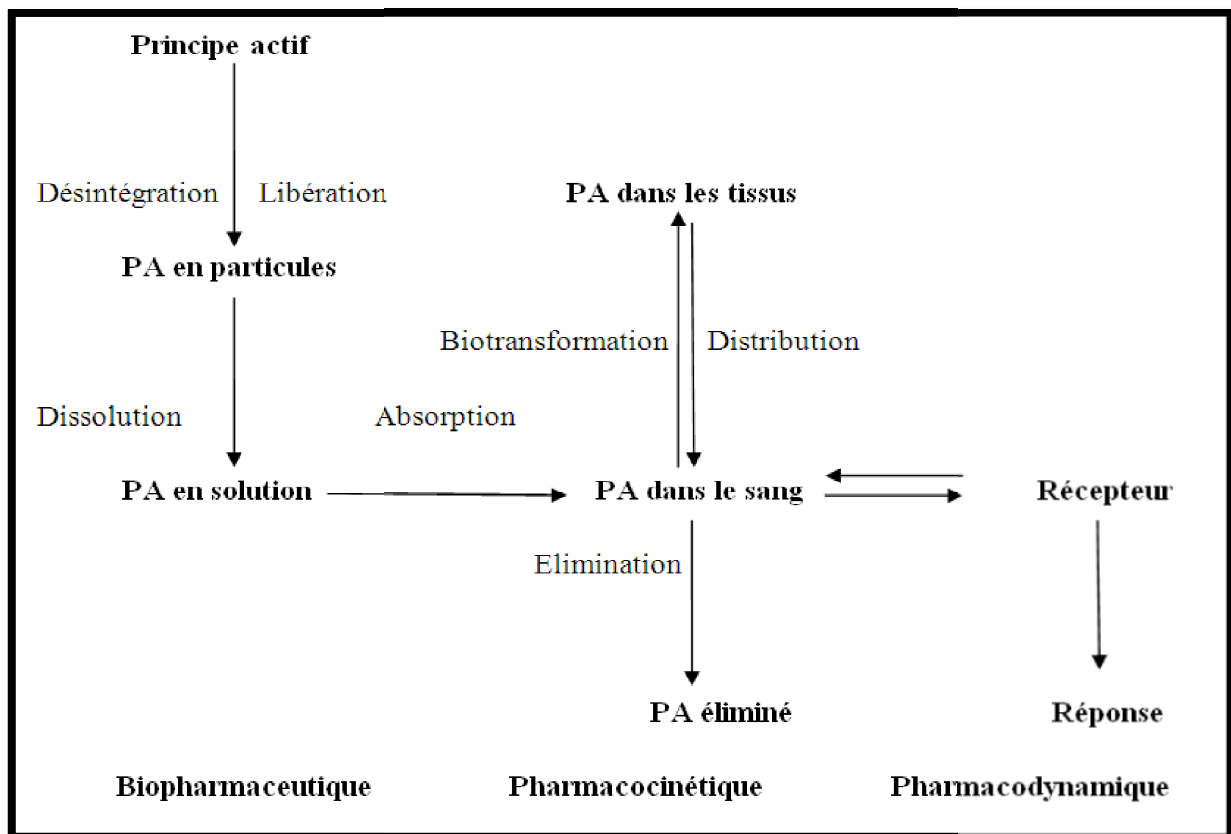


Figure-3:-Représentation schématique des différentes phases.

II.2. Biodisponibilité: [3]

II.2.1.Définition :

C'est un paramètre pharmaceutique spécifique de la forme galénique, qui est caractérisé par deux notions fondamentales :

- Quantité du PA qui atteint la circulation générale.
- La vitesse par laquelle se produit le phénomène.

II.2.2.Raisons justifiant une étude de biodisponibilité :

L'étude de la biodisponibilité est justifiée par de nombreux cas, par exemple :

- Modification de la dose du PA dans le médicament.
- Formulation d'un nouveau PA.
- Changement de la voie d'administration.
- Modification de la formule de médicament.

II.2.3.Modalités de détermination de la biodisponibilité :

La détermination de la biodisponibilité se fait généralement par l'évaluation des concentrations du PA dans les liquides biologiques. On obtiendra une courbe ou ses modalités (C_{max} , T_{max} , l'aire sous la courbe ASC), sont utilisées pour déterminer la biodisponibilité.

II.2.4.Types de biodisponibilité :

Scientifiquement parlant, il existe trois types de biodisponibilité :

➤ Biodisponibilité absolue :

Elle permet de comparer l'intérêt d'une voie d'administration par rapport à la voie intraveineuse, qui est considérée comme référence, elle permet de définir la fraction F du PA absorbée par une administration extravasculaire par rapport à une intra vasculaire.

➤ Biodisponibilité relative :

Proposée d'abord pour déterminer la quantité de principe actif absorbée par une voie quelconque comparativement à une autre. Ceci après administration, au même sujet et à la même posologie, de la forme à tester et d'une forme de référence.

Le choix de la forme de référence doit en fait être adapté au but recherché. Par exemple pour une nouvelle formulation on prendra comme référence soit la spécialité déjà commercialisée, soit une solution de principe actif.

➤ **Biodisponibilité relative optimale :**

Dans la formulation des formes galénique, il est possible de déterminer la biodisponibilité relative optimale, qui consiste à la comparaison des performances d'une préparation formulée avec une forme de référence.

II.3. La bioéquivalence :

Deux médicaments, contenant la même dose du principe actif, sont dits bio équivalents, s'ils présentent des critères de biodisponibilité identique lorsqu'ils sont administrés, à posologie égale, chez un même individu. [12]

La bioéquivalence d'une nouvelle forme pharmaceutique, doit être démontrée par rapport à une forme pharmaceutique de référence dont les effets thérapeutiques et indésirables ont été documentés selon la méthodologie des essais cliniques classiques. Ce n'est que dans ces conditions que la bioéquivalence peut être considérée comme un substitut légitime de l'équivalence thérapeutique. [13]

La bioéquivalence est étudiée par différentes méthodes telle que l'épreuve de dissolution in vitro. [11]

III.DISSOLUTION :

III.1. Définitions : [1]

➤ **la dissolution :**

La dissolution est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide.

Le résultat de la dissolution est un liquide appelé solution.

La substance dissoute est le soluté.

Le liquide dans lequel est disséminé le soluté est le solvant.

➤ **La solubilité :**

La solubilité est le volume de liquide nécessaire pour dissoudre une quantité donnée d'un constituant dans des conditions données.

➤ **La concentration :**

La concentration d'un constituant dans une solution est la quantité de ce dernier dans l'unité de volume.

Cette quantité peut s'exprimer de diverses façons. En galénique, on retiendra les appellations suivantes :

- ❖ Normale en poids=nombre de moles de soluté par Kg de solvant.
- ❖ Normale en volume= nombre de moles de soluté par litre de solvant.
- ❖ Pondérale en pourcentage=nombre de grammes de soluté pour 100 g de solvant.

➤ **la saturation :**

D'un point de vue pratique, c'est la concentration maximale d'un composant dans une quantité donnée de solvant dans les conditions opératoires.

III.2. Principe de la dissolution : [1]

Le problème est de dissoudre un soluté dans un solvant. Le galéniste a peu de moyens de modifier la solubilité d'une substance donnée dans un liquide donné. Son rôle consiste en cas de mauvaise solubilité d'un principe actif à modifier le solvant ou certaines conditions de dissolution.

Dans un deuxième temps, lors de la mise au point du processus industriel, le pharmacien galéniste va devoir trouver les conditions qui augmenteront la vitesse de dissolution d'une substance dans un solvant.

III.2.1. La solubilité :

Quelles sont les caractéristiques qui interviennent sur la solubilité d'une substance dans un liquide ?

➤ le solvant :

Une substance qui peut se dissocier en ions (ex : $R-X \longrightarrow R^+ + X^-$) se dissoudra plus facilement dans un solvant polaire tel que l'eau à constante diélectrique élevée.

Une substance peu polaire se dissoudra mieux dans un solvant à constante diélectrique faible (alcool anhydre ou acétone).

Le solvant le plus utilisé est l'eau.

On pourra augmenter la solubilité dans l'eau d'une substance, en ajoutant un solvant à plus faible constante diélectrique mais soluble. Par exemple, on pourra ajouter de l'alcool éthylique ou du propylène glycol.

➤ Le soluté :

✓ La structure chimique :

Pour les sels minéraux organisés en réseaux, la haute constante diélectrique de l'eau (80,4 à 20°C) contribue à annuler les forces électrostatiques dans le réseau ionique et à disperser les ions à travers le solvant.

Pour les substances organiques, les éléments structuraux qui déterminent la solubilité sont :

- La présence au sein de la molécule de groupements pouvant jouer un rôle semblable à celui de l'eau (ex : les groupements hydroxyles et carboxyles). Ceci explique la grande solubilité des sucres.
- La présence de groupements ionisables (ex : les amines).
- Les composés organiques oxygénés ou azotés de faible masse moléculaire (inférieur à cinq carbones) sont généralement solubles dans l'eau car leurs petites dimensions ne permettent pas la création de forces de liaisons intenses.

✓ **La structure cristalline-état amorphe :**

Nous venons de voir que l'eau, pour dissoudre une substance, doit dissocier les molécules liées entre elle .il apparaît qu'une substance donnée se dissoudra mieux à l'état amorphe qu'à l'état cristallin.

✓ **pH :**

Nous avons évoqué l'ionisation des substances organiques, celles-ci peuvent être modifiées par le pH. Exemple : les amines organiques sont plus solubles en présence d'acide chlorhydrique dilué.

✓ **Les adjuvants :**

Il est possible de modifier la structure apparentée d'une molécule en la complexant afin qu'elle puisse s'adapter ou s'insérer dans la structure de l'eau (ex : c'est le cas des agents complexants riches en groupements hydrophiles tels l'EDTA ou les cyclodextrines).

III.2.2. La vitesse de dissolution :

Autant le galéniste a peu de moyens d'action sur la solubilité, d'une substance qu'il devra prendre en charge avec ses caractéristiques fixées par les chimistes, autant il pourra et devra déterminer les paramètres de la mise en solution.

La dissolution devra être la plus rapide possible (car nous sommes dans l'industrie) sans toutefois, altérer la substance à dissoudre.

Nous l'avons dit, la solubilité dans des conditions données est une constante. Si nous enregistrons la concentration de la substance en fonction du temps, nous arrivons à une asymptote : la saturation.

Notre but est de réduire le temps d'obtention de la concentration souhaitée.

Les facteurs intervenant sur la vitesse de dissolution sont :



La température.



La division du solide (la surface de constante).



La concentration du soluté dans le solvant.

➤ **La température :**

La solubilité d'une substance dans un solvant peut varier avec la température. Cette variabilité est régie par des lois très différentes selon qu'il s'agit d'électrolytes forts, faible ou de non électrolytes.

En général, la solubilité augmente avec la température, sauf dans les cas suivants :

- Dissolution exothermique.
- Gaz plus soluble à froid.
- Electrolytes selon les formes d'hydratation.
- Cas des électrolytes sous forme hydratée (exemple : le sodium sulfate)
- La solubilité augmente avec la température jusqu'à ce que la solution saturée soit en équilibre avec le sel anhydre qui se dissout avec dégagement de chaleur. La solubilité décroît alors avec la température.
- De même l'augmentation de température peut entraîner des phénomènes de sublimation.
- Dans le cas où l'augmentation de température peut détériorer les molécules thermosensibles.

➤ **Division des solides et concentration :**

Selon Noyes et Whitney :

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot S(C_s - C_t)$$

Avec :

dC/dt : Vitesse de dissolution du produit.

S : Surface de contact solide liquide.

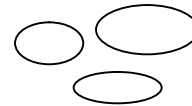
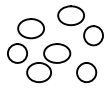
C_s : Concentration à saturation du produit à dissoudre.

C_t : concentration de la solution à un temps t.

K : constante dépendante de nombreux facteurs dont la température, la viscosité, le degré d'agitation.

Il apparaît ainsi qu'on augmente la vitesse de dissolution **dC/dt** :

En augmentant la surface de contact entre le liquide et le solide, notamment en favorisant la fragmentation du solide par un agitateur.



Surface spécifique : **S1** > **S2**

En s'arrangeant pour que $C_s - C_t$ soit le plus grand possible. Ainsi pour une concentration C , on renouvelle au maximum le solvant au contact des particules.

III.3. Essai de dissolution des formes solides : [16,17]

III.3.1.Principe :

Mesure de la cinétique de dissolution d'un principe actif dans un milieu donné à partir d'une forme galénique.

III.3.2.Conditions opératoires :

Les principales portent sur le milieu de dissolution : volume et composition, la vitesse d'agitation de la palette ou du panier (50 à 120 rotations par minute en général) ; le débit pour la cellule à flux continu (entre 0.3 à 3l par heure) le mode de prélèvement, le nombre d'essais, l'intervalle de prélèvement.

III.3.3.Normes :

Elles varient selon la nature de la forme galénique et le type d'action attendue.

Pour les formes à libération immédiate, la vitesse de dissolution du principe actif devra être la plus rapide possible. au contraire pour les formes à libération prolongée, un étalement de la dissolution du principe actif est recherché.

III.3.4.Milieus de dissolution :

Si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui simplifie le dosage.

Si la solubilité varie avec le pH il faut prendre un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Si le milieu tamponné, le pH doit être ajusté à ± 0.05 unités près.

Le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1.2 à 7.5 ce qui est plus conforme aux conditions physiologiques.

III.3.5.Méthodes de dissolution :

Il existe trois méthodes différentes :

➤ **La méthode à palette tournante :**

Le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. Cet appareil convient dans la plus part des cas. Les comprimés sont placés au fond du récipient.

➤ **La méthode à panier tournant :**

La palette est remplacée par un panier cylindrique grillagé dans lequel est placée l'unité à essayer.

➤ **La méthode à cellule à flux continu :**

L'unité à essayer est placée dans une cellule qui est traversée de bas en haut par le liquide de dissolution.

IV. Angine de poitrine

IV.1.Définition : [2]

L'angine de poitrine est une douleur aiguë, qui apparaît lorsque les besoins en oxygène du myocarde sont insuffisamment couverts par l'apport sanguin coronaire.

Toutefois, les épisodes d'ischémie myocardique silencieuses sont fréquentes, deux facteurs sont généralement associés dans la pathogénie des crises : une lésion artérielle fixe (athéromateuse) et un processus dynamique (spasme ou hypertonique).

L'incertitude du clinicien quant à l'importance relative de ces deux facteurs rend la thérapeutique empirique. Dans certain pourcentage de cas, aucune image de lésion fixe ou dynamique n'est observée sur le réseau coronaire.

IV.2.Types d'angine de poitrine : [2]

L'angine de poitrine se présente sous différentes formes :

➤ L'angine d'effort stable :

Elle se déclenche assez précisément au-delà d'un certain degré d'effort, conserve la même classification de **Maseri**, cette forme correspond à une angine secondaire, par augmentation de la consommation de l'oxygène.

➤ L'angine de Prinzmetal :

Elle survient en général au repos, à horaires plus ou moins régulières, dure plus longtemps et s'accompagne souvent de troubles de rythme. Elle correspond à une angine primaire, par insuffisance transitoire du débit sanguin coronaire. A noter que dans la plupart des cas, ce mécanisme pathogénique est associé au précédent.

➤ L'angine instable :

Elle correspond soit à une angine stable qui s'aggrave, avec des crises plus violentes plus longues et plus fréquentes, souvent accompagnées des symptômes nouveaux, soit à une angine qui survient d'emblée lors de l'effort minime ou au repos.

Ainsi, pour faire atténuer ou pour prévenir la douleur angineuse, deux mécanismes sont théoriquement possibles, soit décharger le cœur, pour diminuer son travail, soit améliorer sa perfusion. Mais, comme la circulation coronaire est étroitement dépendante des conditions dans lesquelles travaille le cœur, il est difficile de faire la part de l'un et de l'autre mécanisme dans la réponse aux anti-angineux.

IV.3.Médicaments anti-angineux : [14]

IV.3.1.Principaux médicaments anti-angineux :

- ***Dérivés nitrés:***

Vielle de plus d'un siècle, c'est en 1867 que Brunton recommande l'inhalation de nitrite d'amyle pour calmer la crise angineuse, et c'est en 1979 que Murrell proposera la nitroglycérine plus facile à utiliser en thérapie par les dérivés nitrés, restés à l'heure actuelle la pierre angulaire du traitement médicamenteux de l'angine de poitrine.

- ✓ ***Médicaments :***

La pharmacopée française offre aujourd'hui plus de 20 présentations de dérivés nitrés divers, dont certains d'action rapide et brève (trinitrine) et d'autres d'action retardée et /ou prolongée (mono, di- et tétra nitrés).

Pour l'action rapide :

- La voie sublinguale, avec la trinitrine en dragées, en comprimés de dénitrate d'isosorbide à 5 mg et en pulvérisations intra buccales de trinitrine.

- La voie veineuse (ou intra coronarienne) : ampoules injectables de trinitrine ou de dénitrate d'isosorbide.

Pour l'action retardée et/ou prolongée :

- La voie orale : trinitrine, dérivés nitrés, dérivés mono nitrés, dérivés tétra nitrés.

- La voie percutanée : onguent de trinitrine ; dispositifs transdermiques.

- ***Molsidomine :***

La molsidomine (Corvasal) est un pro médicament, dont le métabolite actif, SIN 1 est un donneur de radicaux NO : et donc, au même titre que les dérivés nitrés, un analogue de l'EDRF. Elle est utilisée, soit par voie orale (comprimés à 2 et 4 mg), soit par voie intra-veineuse (ampoules à 10 mg, en perfusion lente), soit par voie intra coronaire (1 mg). Il est possible que l'administration de la molsidomine, donneur direct de NO, évite l'apparition de la nitro-tolérance.

- ***Bêtabloquants :***

On classe les bêtabloquants en fonction de l'intensité relative de leurs diverses actions pharmacologiques : blocage des récepteurs adrénergiques bêta 1 et bêta 2, conservation ou

non d'une activité sympathomimétique intrinsèque, cardiosélectivité (par inhibition sélective des récepteurs bêta 1 qui sont ceux du myocarde), effet stabilisant de membrane.

- ***Calcium-bloquants :***

Dans les années 1960, les études pharmacologiques de Fleckenstein ont permis d'isoler une des molécules nouvelles, de structure différente les unes des autres, qui ont pour dénominateur pharmacologique commun d'inhiber la pénétration des ions calcium dans la cellule musculaire. Le calcium est indispensable à l'activation de l'ATP ase, qui permet la scission de la molécule d'ATP et la production de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Les inhibiteurs du courant calcique lent (dits calcium-bloquant) ont donc une action myorelaxante.

IV.3.2.Utilisation pratique des anti-angineux :

Les anti-angineux dont nous disposons à l'heure actuelle sont réellement efficaces. Le problème se pose donc de savoir sur quels critères choisir en première intention les dérivés nitrés d'action prolongée, bêtabloquants ou anticalciques.

Ce choix est notamment guidé par le dépistage des contre-indications éventuelles à l'utilisation d'un type de médicaments.

Les calcium-bloquants sont choisis en première intention chez les patients ayant une contre-indication à l'usage des bêtabloquants (antécédents d'asthme, insuffisance respiratoire obstructive, artériopathie périphérique ou syndrome vasomoteur des extrémités) ; chez les malades atteints de maladie de sinus ou de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, ou présentant une dysfonction myocardique.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

V. Contrôle qualité de la matière première (Molsidomine).

V.1. Analyse physico-chimique de la molsidomine :

V.1.1. Caractères :

➤ **Aspect :**

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

➤ **Solubilité :**

Assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydride et dans le chlorure de méthylène.

V.1.2. Identification :

➤ **Spectrophotométrie dans l'infrarouge :**

❖ **Matériels utilisés :**

➤ Thermo ELECTRON COPPORATION

❖ **Principe :**

La spectrophotométrie infrarouge permet d'identifier des substances organiques de synthèse. Elle peut être utilisée à des fins quantitatives.

❖ **Mode opératoire :**

- ✓ On prépare une pastille de **KBr** d'un diamètre de **10-15** mm
- ✓ On triture **1-2** mg de molsidomine avec **300-400** mg de bromure de potassium.
- ✓ Après avoir broyé soigneusement le mélange, on l'étend uniformément dans une matrice spéciale et on le soumet à une pression d'environ **800** KPa.
- ✓ Puis on l'identifie soit :
 - Par un spectre de substance de référence.
 - Par la table de corrélation dans le moyen infrarouge entre groupes fonctionnels et bandes d'absorptions.

V.2. Essai :

➤ **pH :**

❖ **Matériels utilisés :**

➤ pH meter WTW MulticalBh 540GLP

❖ **Principe :**

Cet essai permet de mesurer le pH d'une solution de molsidomine.

❖ **Mode opératoire :**

On prépare une solution aqueuse de 0.5 g de molsidomine dans 50 ml d'eau.

➤ **Perte a la dessiccation :**

❖ **Matériels utilisés :**

- Verre de montre.
- Etuve: BIBICASASA, BERNAEE G GIO6MOLANO6ITALY.
- Dessiccateur.

❖ **Principe :**

Cet essai permet de connaître la quantité d'eau présente dans une substance.

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m.

❖ **Mode opératoire :**

On met 1 g de molsidomine dans un verre de montre, puis on la place dans une étuve pour une durée de 4 heures à une température de 105°C.

VI. Résultats du contrôle qualité de la molsidomine.

VI.1. Résultats de l'analyse physico-chimique de la molsidomine

Tableau N°1 : Représentation des résultats du contrôle de la molsidomine.

Tests	Normes et expression des résultats.	Résultats
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Conforme.
Solubilité	Assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydride et dans le chlorure de méthylène.	Conforme.
pH	$5.5 \leq \text{pH} \leq 7.5$	pH=6.8
Perte a la dessiccation	$P_d = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$ $P_d \leq 0.5\%$	$P_d = 0,2\%$

NB :

Expressions des résultats de la perte à la dessiccation:

Masse du cristalliseur=56,272g.

$$P_d = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

P_d (perte a la dessiccation).

P_i (poids initial) =1g

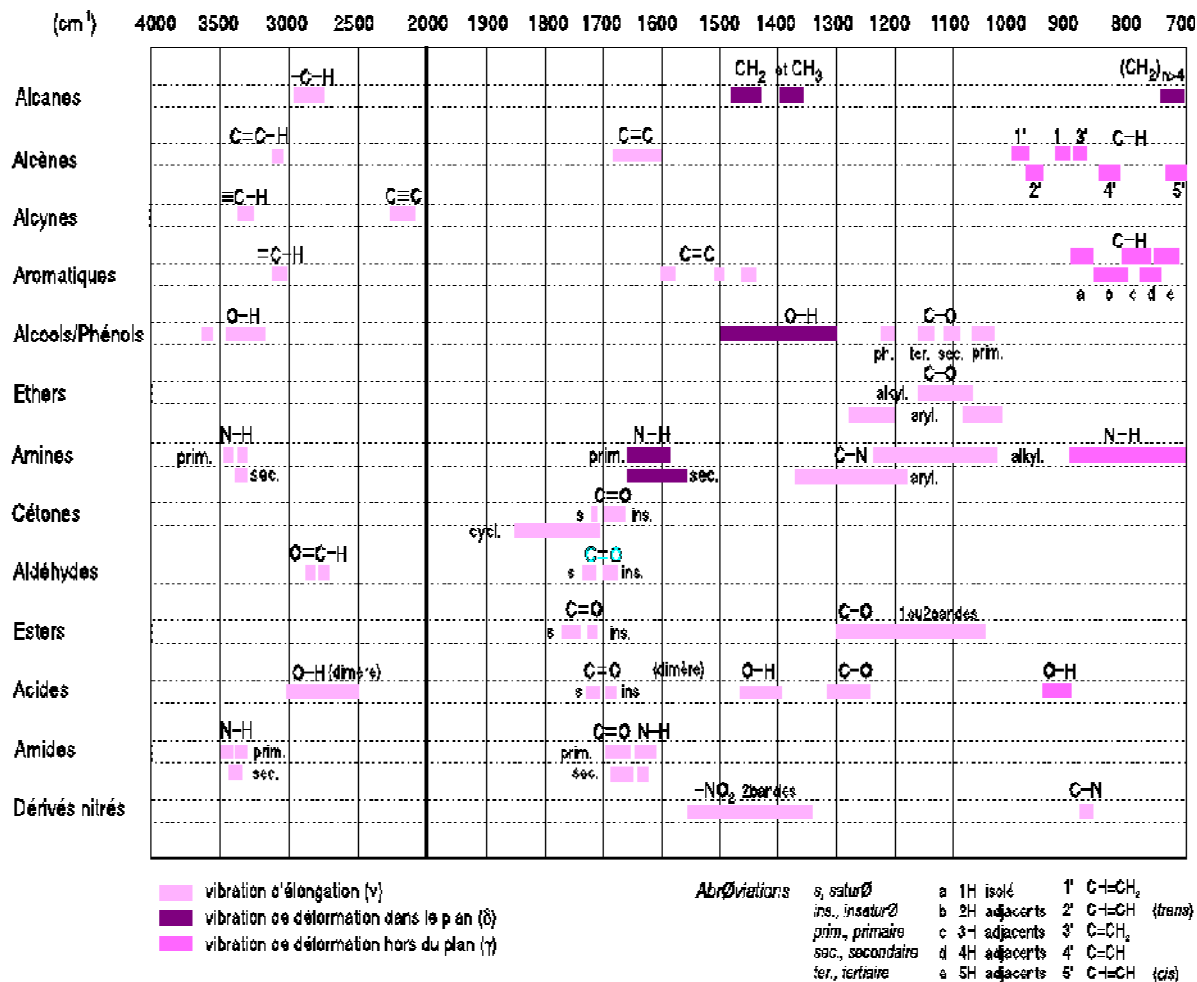
P_f (poids final) =0.998g

AN: $P_d=0.02\%$.

VI.2. Résultats obtenus lors de l'identification par l'infrarouge :

- ✓ Par la table de corrélation dans le moyen infrarouge entre groupes fonctionnels et bandes d'absorptions. [19]

Corrélation dans le moyen infrarouge entre groupes fonctionnels et bandes d'absorption.



➤ **Interprétation des bandes d'absorption [18,19]**

Tableau N°2 : Représentation des résultats de l'interprétation des bandes d'absorption

Bandes (cm⁻¹)	Explication
3122.9	al. C-H (cycle)
2981	al. asy C-H (CH3-CH2)
2900	al. sy C-H (CH3)
2865	al. sy C-H (CH2)
2362	al. C=O (CO2)
1651	al. C=O de la molécule
1560	al. C=N
1414	def.asy. C-H (dans CH2-C=O)
1369 -1470	def.sy. C-H et asy. $\left\{ \begin{array}{l} \text{(CH3)} \\ \text{(CH2)} \end{array} \right.$ Dans le cycle
1265-1353	al. Asy. C-O-C
1030-1230	al. C-N et al. C-O-C du cycle
791-996	al. C-O cycle, al. C-N, al. N-O et déf (squelette du cycle) C-N-C
629-764	déf. C-H Dans les cycles

Conclusion :

A partir du **Tableau N°2**, on peut dire que les bandes d'absorption correspondent en général aux vibrations des liaisons caractéristiques de la molécule.

Notifications :

al. Allongement

asy. Asymétrique

sy. Symétrique

déf. Déformation

✓ **Par couplage :**

Le spectre obtenu de l'échantillon présente une homologie avec celui du standard. Il est comparable avec le spectre de référence, ce qui implique la présence de la molsidomine dans notre échantillon.

VII. Contrôle du produit fini(Inverter).

VII.1. Test analytique

a. aspect :

Le comprimé nu est de couleur blanche, rond, bombé sécable et son diamètre est de **7,5 mm**.

b. Dosage de la molsidomine :

Le dosage de la molsidomine se fait par deux techniques d'analyse :

❖ Spectroscopie UV visible :

Le taux de dissolution de la *molsidomine* est déterminé par spectrophotomètre UV de marque **HITACHI U-2001**. La densité optique est mesurée à la longueur d'onde $\lambda = 296 \text{ nm}$ correspondant au maximum d'absorption.

Préparation de la solution témoin :

On dissout 20 mg de *molsidomine* dans 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1M. La solution obtenue est bien agitée. La solution ainsi préparée est diluée 20 fois (5 ml de solution sont ajoutés à 95 ml de solvant pour obtenir 100 ml de solution diluée).

Solution essai :

Les 20 comprimés utilisés pour mesurer la masse moyenne d'un comprimé sont broyés et une prise d'essai de 800 mg de broyat est dissoute dans une fiole jaugée de 100 ml contenant une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M. La solution obtenue est agitée durant 10 mn puis filtrée. La solution obtenue est elle aussi diluée en suivant le même procédé que la solution témoin (5 ml de solution sont ajoutés à 95 ml de solvant pour obtenir 100 ml de solution diluée).

La teneur en molsidomine par comprimé (mg/comprimé) est déterminée par la relation suivante :

$$T = \frac{Doe \times Pet \times MM}{Dot \times Pe}$$

Où :

Doe=densité optique de la solution essai

Dot=densité optique de la solution témoin

Pet=prise d'essai du témoin

Pe=prise d'essai de l'échantillon

MM = masse moyenne

La teneur en molsidomine doit être comprise entre 3.7 mg et 4.3 mg par comprimé (**3,7 mg ≤ teneur ≤ 4,3 mg**)

❖ HPLC

Le taux de dissolution de la *molsidomine* est déterminé par HPLC.

Les conditions opératoires sont résumées comme suit :

- **Phase mobile** : elle est constituée d'un mélange de 700 ml de solution tampon de pH 4.5 et de 300 ml de méthanol.
- **Colonne** : C₁₈ 5 um (250x46nm)
- **Débit** : 1ml/mn
- **Détection** : 300 nm
- **Volume injecté** : 20ul

Préparation de la solution témoin

Dans une fiole jaugée de capacité 1 L, on dissout 6.9 g de NaH₂PO₄ dans une petite quantité d'eau distillée puis on complète le volume jusqu'au trait de jauge. La solution obtenue servira de phase mobile. La phase mobile est filtrée en utilisant un filtre membrane-nylon de diamètre des pores de 0.45 nm.

Préparation de la solution test :

Dans une fiole jaugée en verre brun de 50 ml, on dissout 10 mg de *molsidomine* exactement pesés dans un mélange de diméthylformamide-eau purifiée de rapport volumique (40/60) et le volume est complété avec le même solvant jusqu'au trait de jauge.

Solution essai :

Des comprimés (20 comprimés) sont broyés et 400 mg exactement pesés sont dissouts à l'aide de 20 ml de diméthylformamide dans une fiole jaugée en verre brun de 50 ml .La solution est exposée aux ultrasons pendant 15 min puis 20 ml d'eau purifiée sont ajoutés. On a laissé la solution refroidir et complété le volume avec de l'eau purifiée

La teneur en molsidomine du produit exprimée en mg/comprimé est donnée par la relation suivante :

$$T = \frac{A_e \times P_t \times MM}{A_t \times P_e}$$

Où :

A_T : valeur de l'aire du pic de *molsidomine* pour la solution témoin.

A_E : valeur de l'aire du pic de *molsidomine* obtenue pour la solution essai.

P_e : prise d'essai du broyat en mg.

P_t : pesée théorique de *molsidomine* en mg.

MM : masse moyenne.

La teneur en molsidomine doit être comprise entre 3.7 mg et 4.3 mg par comprimé (**3,7 mg ≤ teneur ≤ 4,3 mg**).

VII.2. Tests pharmaco-techniques

VII.2.1. Test de friabilité

L'appareil utilisé est un friabilimetre de type **APPARABLEBAU Jel J.EnGLSMANN-GES LUDWIGSHAFEN**.

Mode opératoire :

- La perte de masse est déterminée sur 20 comprimés pendant 4 mn (cas des comprimés de masse unitaire ≤ 0,65 g)

Expressions des résultats :

Les résultats sont exprimés en termes de perte de masse F par la relation suivante :

$$F = \frac{(P_i - P_f) \times 100}{P_i}$$

Où :

P_i : poids initial des comprimés.

P_f : poids final des comprimés.

Les résultats sont considérés acceptables si $F \leq 1\%$, dans le cas contraire l'essai est répété par deux fois, la moyenne des trois essais est calculée.

VII.2.2. Masse moyenne:

La masse moyenne MM des comprimés est déterminée en pesant 20 comprimés, avec une balance électronique de marque (METTLER TOLEDO AG 204 précision de 0,001g). La masse moyenne est déterminée par la relation suivante :

$$MM = \frac{\sum P_{cp}}{N_{cp}}$$

Où :

MM : poids moyen d'un comprimé exprimé en mg

P_{cp} : poids d'un seul comprimé en mg

N_{cp} : nombre total de comprimés pesés

La masse moyenne d'un comprimé de l'Inverter doit être comprise entre 148 mg et 172 mg ($148\text{mg} \leq MM \leq 172\text{mg}$).

La masse moyenne d'un comprimé de Corvasal doit être comprise entre 304 mg et 336 mg ($304\text{ mg} \leq MM \leq 366\text{ mg}$).

Il faut cependant que les masses individuelles des comprimés soient proches de la masse moyenne ; dans ce cas, on parle d'uniformité des masses des comprimés. En effet, la masse d'un comprimé ne peut pas s'écarter de plus 15% de la masse moyenne des comprimés, et qu'au maximum deux comprimés peuvent s'écarter de plus de 7.5 % de la masse moyenne.

VII.2.3. Temps de désagrégation :

Le test de désagrégation se fait à température égale à 37 ± 0.5 °C. L'appareil utilisé est un **ERWEKA ZT3**.

Le principe consiste à déterminer si un échantillon de **06** comprimés est désagrégé en milieu liquide (eau distillée). L'essai est considéré comme satisfaisant si tous les comprimés sont désagrégés au bout de **15** min.

VII.2.4. Dureté radiale:

Le test de dureté se fait sur des comprimés d'un diamètre de 7.5mm. L'appareil utilisé est un **ERWEKA TBH28**.

- Le principe consiste à effectuer des mesures sur 10 comprimés et avant chaque mesure les résultats doivent être exprimés en donnant la valeur moyenne, la valeur minimale et la valeur maximale des forces mesurées toutes exprimées en kilogramme poids(KP). L'essai est considéré comme satisfaisant, si toutes les forces sont comprises entre **3 Kp et 10 Kp** ($N1=3Kp \leq D \leq N2=10Kp$).

VIII. Résultats du contrôle du produit fini

VIII.1. Test analytique

a. Dosage du molsidomine

➤ Méthode par spectroscopie UV

$$T = \frac{\text{Doe} \times \text{Pet} \times 100}{\text{Dot} \times \text{Pe}}$$

Doe=0,692

Dot=0,701

Pet=20, 1 mg

Pe=800, 1 mg

MM=159,975mg

AN : T=3,967mg

On constate que le dosage nous donne une valeur de 3,967mg. Elle est comprise entre les valeurs limites 3,7 mg et 4,3 mg. Ce qui nous permet de conclure quant à la conformité de notre test.

➤ Méthode par HPLC :

Spectre de l'Inverter 4 mg (Témoin).

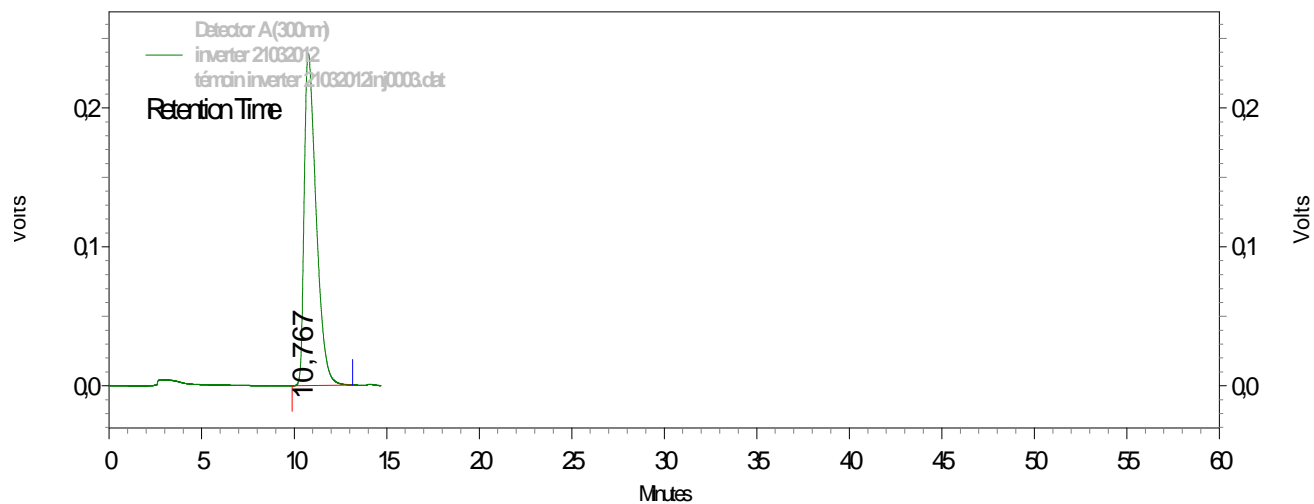


Tableau N°3 : Résultat de l'analyse HPLC (Témoin).

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
10,767	10613321	100,000	238992	100,000

Spectre de l'Inverter 4 mg (Essai).

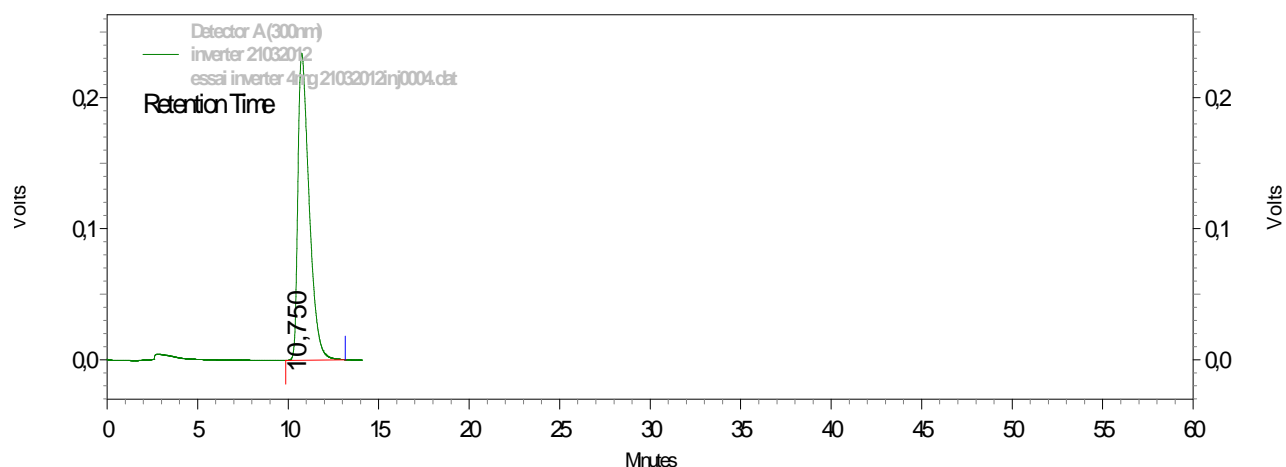


Tableau N°4 : Résultat de l'analyse HPLC (Essai).

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
10,750	10202327	100,000	234292	100,000

Ces deux spectres servent à déterminer les aires (A_e , A_t) qui permettent de calculer la masse de la molsidomine contenue dans chaque comprimé en utilisant la relation suivante :

$$T = \frac{(A_e \times P_t \times M_M)}{(A_t \times P_e)}$$

Où:

A_t = 10613321.

A_e = 10202327.

P_e = 400 mg.

P_t = 10 mg.

M_M = 159,975 mg.

AN: $T=3,844$ mg

On constate que le dosage nous donne une valeur de 3,844 mg. Elle est comprise entre les valeurs limites 3,7 mg et 4,3 mg. Ce qui nous permet de conclure quant à la conformité de notre test.

VIII.2. Test pharmaco- technique

VIII.2.1. Test de friabilité:

➤ Cas du comprimé Inverter 4 mg :

La masse initiale des 20 comprimés : $P_i=3199,5\text{mg}$

La masse finale des 20 comprimés : $P_f=3189,1\text{mg}$

Le taux de friabilité F est calculé ci-dessous :

$$\frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 = 0,325\%$$

➤ Cas du comprimé Corvasal 4 mg :

La masse initiale des 20 comprimés : $P_i=6399.4\text{ mg}$

La masse finale des 20 comprimés : $P_f=6375.5\text{ mg}$

Le taux de friabilité F est calculé ci-dessous :

$$\frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 = 0,373\%$$

Les résultats des mesures de la friabilité sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau N°5 : Résultats de l'analyse de la friabilité des comprimés

	F(%)	Résultat	Norme
Inverter	0.325	CONFORME	$F \leq 1\%$
Corvasal	0.373	CONFORME	

Les valeurs des taux de friabilité F des deux comprimés 0,325% et 0,373% sont bien inférieurs à la limite admise qui est de 1% donc on peut conclure que les comprimés testés sont conformes à la norme sur le plan de la friabilité.

VIII.2.2. Masse moyenne des comprimés :

➤ Cas du comprimé Inverter 4 mg :

Le tableau suivant présente la masse des 20 comprimés Inverter utilisés pour calculer la masse moyenne.

Tableau N°6 : Résultats de la masse des comprimés(Inverter)

Comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse (mg)	161,5	156, 8	158, 4	164,5	157,5	158, 3	158, 9	158,8	162, 5	160,4
Comprimé	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Masse (mg)	162	157,1	159,3	159,1	161, 2	156,1	163,4	164	164,2	158,5

La masse totale des 20 comprimés est : 3199,5mg.

La masse moyenne des comprimés est : $MM = 159,975\text{mg}$.

On constate que la masse moyenne MM d'un comprimé est de 159,975 mg. Elle est comprise entre les valeurs limites 148 mg et 172 mg. On constate également que toutes les masses individuelles des comprimés sont incluses dans le domaine 148 mg – 172 mg ce qui nous permet de conclure quant à l'uniformité de masse des comprimés.

➤ **Cas du comprimé Corvasal 4 mg :**

Le tableau suivant présente la masse des 20 comprimés Corvasal utilisés pour calculer la masse moyenne.

Tableau N°7 : Résultats de la masse des comprimés (Corvasal)

Comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse (mg)	338.8	316	329.5	312.5	321.7	324	328.7	322.8	313.4	317.2
Comprimé	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Masse (mg)	310.3	318	310.8	318.7	316.6	317.7	315.2	317.7	319.9	329.9

La masse totale des 20 comprimés est : 6399.4 mg.

La masse moyenne des comprimés est : $MM = 319.97\text{ mg}$.

On constate que la masse moyenne MM d'un comprimé est de 319.97 mg. Elle est comprise entre les valeurs limites 304 mg et 336 mg. On constate également que toutes les masses individuelles des comprimés sont incluses dans le domaine 304 mg – 336 mg ce qui nous permet de conclure quant à l'uniformité de masse des comprimés.

Les résultats des mesures de l'uniformité de masse sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau N°8 : Résultats de l'uniformité de la masse des comprimés

	MM±7.5% mg	MM±15% mg	Résultat	Norme
Inverter	(147.977;171.973)	(135.979;183.971)	conforme	MM±7.5% → 2 /20
Corvasal	(295.972;343.968)	(271.975;367.965)	conforme	MM±15% → 0 /20

VIII.2.3. Temps de désagrégation :

Le tableau suivant présente les résultats de la mesure du temps de désagrégation des comprimés Inverter et Corvasal. Les résultats montrent que les comprimés testés répondent à la norme en vigueur.

Tableau N°9 : Résultats de l'analyse de la désagrégation des comprimés

	Temps de délitement	Résultat	Norme
Inverter	1 min	Conforme	Temps ≤15min
Corvasal	2 min	Conforme	

VIII.2.4. Test de dureté :

Les résultats obtenus, sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau N°10 : Résultats de l'analyse de la dureté radiale des comprimés

Comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureté (kp)	3,77	4,68	3,46	4,58	4,58	3,97	4,68	4,07	3,97	4,17

Dureté moyenne : 4,17kp

Dureté minimale : 3,46kp

Dureté maximale : 4,68kp

Nous constatons que les résultats obtenus sont conformes à la norme, c'est-à-dire entre 3Kp et 10Kp

IX. Réalisation d'un profil de dissolution (nouveau protocole)

IX.1. Définition:

- Effectuer plusieurs prélèvements au cours de l'essai de dissolution.
- Les intervalles de temps sont prédéterminés.
- Chaque prélèvement est dosé pour avoir le pourcentage de PA dissous.
- Tracer les courbes de pourcentage de PA dissous en fonction du temps.

IX.2. Méthodologie :

- L'essai se fait sur 12 comprimés test et 12 comprimés de référence. Le produit de référence c'est l'innovateur (selon l'OMS) ou le produit qui occupe la position dominante sur le marché national.
- Appareil de dissolution : panier ou palettes (selon la méthode de contrôle de la qualité).
- Milieu de dissolution : 3 milieux différents.
 - ❖ Tampon pH 1,2 : chlorure de potassium, Cl.
 - ❖ Tampon acétate pH 4,5 : acétate de sodium tri hydraté, acide acétique glacial.
 - ❖ Tampon phosphate pH 6,8 : phosphate mono potassique, hydroxyde de sodium.

NB : la vérification de pH et des températures à l'intérieur des vases se fait avant de lancer avec un pH mètre et thermomètre qualifiés.

- Temps des prélèvements : au minimum trois prélèvements à des intervalles de temps de 15 min maximum entre deux prélèvements, jusqu'à 90 pourcent de taux de dissolutions ou obtention d'une asymptote.
 - ✓ Pour la forme à libération immédiate : 5, 10, 15, 25 et 35min.
 - ✓ Pour la forme à libération prolongée : 1, 2, 3, 5, et 8 heures.
- Volume à prélever, 10 ml avec ou sans restitution de milieu.
- Comparaison des profils de dissolution :
 - ✓ Si les données propres aux produits soumis à l'essai et aux produits de référence montrent une dissolution de plus de 85 pourcent en 15 min, les profils sont considérés similaires (aucun calculs n'est nécessaire).

- ✓ Si non, on doit comparer les deux profils de dissolution par une méthode mathématique en calculant le facteur de similarité.

$$f2 = 50 \times \log[(1 + 1/n \sum_{i=1}^n (Ri - Ti)^2)^{0.5} \times 100]$$

Ou :

n= nombre de points de prélèvements.

Ri=dissolution au temps i de la référence.

Ti= dissolution au temps i de la forme à teste.

IX.3. Critères d'acceptation:

- Le coefficient de variation au premier point ne devrait pas excéder 20 pourcent, et aux autres 10 pourcent.
- Le **f2** doit être supérieur à 50 (entre 50 et 100).
- Une seule valeur considérée après la dissolution de plus de 85 pourcent.
- L'équipement utilisé doit être qualifié.
- La méthode dosage utilisée doit être entièrement validée.

IX.4. Application:

➤ **En développement :**

- ❖ Comparer une formulation avec la référence
- ❖ Maximiser les chances de bioéquivalence
- ❖ Etablir les spécifications du test de dissolution par la libération des lots et pour les études de stabilité sur la base d'une corrélation in vivo / in vitro

➤ **Différents dosages :**

Différents dosage d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même établissement :

- ❖ Même composition qualitative.
- ❖ Rapport PA/ excipient est le même.
- ❖ Etude effectuée sur au moins un dosage.
- ❖ Démontrer que la pharmacocinétique est linéaire pour les PA à action symétrique.

Une comparaison des profils de dissolution se fait comme suit :

- Le dosage utilisé pour l'étude in vivo avec les autres dosages.
- Pour les autres dosages : comparer le test et le référence.
- **Changement post commercialisation :**
 - Changement dans la formulation.
 - Changement du site de fabrication.
 - Changement dans le procédé de fabrication.
 - Changement dans les équipements.
 - Changement d'échelle plus grande ou plus petite.

X. Test de dissolution :

L'intérêt et ou le principe de cet essai est de déterminer le pourcentage (T%) du principe actif libéré à partir du médicament générique et du princeps et la comparaison de leur profils de dissolution dans un temps donné et dans des conditions opératoires bien strictes. Le test de dissolution se fait à l'aide d'un appareil ERWEKA DT6. Les conditions opératoires sont résumées comme suit :

- Système d'agitation: palettes
- Volume du vase : 500ml
- Longueur d'onde maximale d'absorption : 296 nm
- Température : $37 \pm 0,5$ °c
- Temps d'agitation : 35 min
- Vitesse de rotation : 75 rpm

Milieu de dissolution :

- ❖ **Tampon pH 1,2** : chlorure de potassium, Cl
- ❖ **Tampon acétate pH 4,5** : acétate de sodium tri-hydraté, acide acétique glacial
- ❖ **Tampon phosphate pH 6,8** : phosphate mono potassique, hydroxyde de sodium.

La solution tampon phosphate pH 6,8 est préparée en mélangeant :

- 250ml d'une solution de phosphate mono potassique KH_2PO_4 0,2M (dans une fiole de 1000 ml dissoudre 27,22g de KH_2PO_4 dans de l'eau distillée)
- 112 ml d'une solution de soude NaOH 0, 2M
- quantité suffisante d'eau distillée pour atteindre 1000 ml de solution.

La solution tampon acétate pH 4.5 est préparée en mélangeant :

- 2.99 mg d'acétate de sodium tri-hydraté.
- quantité suffisante d'eau distillée pour atteindre 1000 ml de solution.

- Une petite quantité de l'acide acétique glacial pour ajuster le pH.

La solution tampon pH 1.2 est préparée en mélangeant :

- 6.57g de chlorure de potassium KCL.
- 119 ml d'une solution de chlorure hydrique HCL O, 1M (dans une fiole de 1000 ml dissoudre 8.4 ml de HCL pure dans de l'eau distillée).
- quantité suffisante d'eau distillée pour atteindre 1000 ml de solution.

Préparation de la solution témoin

Dans une fiole jaugée en verre brun de 100 ml, 20 mg de *molsidomine* exactement pesée sont dissous dans le milieu tampon puis le volume est complété jusqu'au trait de jauge avec le même solvant. La solution ainsi obtenue est diluée 100 fois dans le même milieu.

Préparation de la solution test

- ❖ Verser 500ml du tampon dans chaque vase de dissolu-test.
 - ❖ Introduire les comprimés à l'intérieur des vases.
 - ❖ Agiter avec une vitesse de rotation constante.
 - ❖ Lire les absorbances pour chaque prélèvement à l'aide d'un spectrophotomètre UV/V a une longueur d'onde : 296 nm.
- ❖ Le blanc utilisé lors de la lecture est le tampon.
 - ❖ La quantité du principe actif dissous dans un temps donné est exprimée en taux de dissolution. La relation de calcul du taux de dissolution T%:

$$T(\%) = \frac{Doe}{Dot} \times \frac{Pt}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{Vvase}{Pcp} \times \frac{Pm}{DGEcp} \times 100$$

Doe=densité optique de la solution essai.

Dot=densité optique de la solution témoin.

Pt=prise d'essai du témoin.

P_{cp}=poids du comprimé.

V_{vase} : volume du vase.

P_m : poids moyen des comprimés.

DGE_{cp} : dosage du comprimé.

XI. Résultats du test de dissolution :

❖ Milieu tampon phosphate pH 6,8 :

Les résultats de ces tests sont rapportés dans les tableaux suivants :

Tableau N°11: Représentation des densités optiques (DO) du principe actif (Corvasal) libéré au cours du temps.

Comprimés	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Pesée(mg)	328,5	317,3	312.2	327.2	320,4	312.2	332.9	314.3	326.4	313.3	320.1	322.5
5 min	0.362	0.394	0.366	0.384	0.383	0.385	0.387	0.376	0.385	0.347	0,339	0,340
10 min	0.404	0.418	0.402	0.427	0.426	0.404	0.426	0.418	0.407	0.390	0.391	0.396
15 min	0.411	0.428	0.403	0.428	0.435	0.405	0.436	0.425	0.414	0.404	0.406	0.407
25 min	0.412	0.429	0.409	0.429	0.435	0.406	0,444	0.427	0.415	0.407	0.413	0.411
35 min	0.412	0.429	0.409	0.431	0.437	0.407	0,444	0.429	0.416	0.407	0.420	0.422

Tableau N°12 : Représentation des taux T % de libération du principe actif (Corvasal) au cours du temps.

Temps (min)	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux Moyen
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	68.96	77,70	73.36	73.44	74.80	77.17	72.74	74.86	73.81	69.30	66.27	65.97	72.37
10	76.96	82.43	80.57	81.66	83.20	80.97	80.07	83.22	78.03	77.89	76.43	76.84	79.86
15	78.29	84.41	80.77	81.85	84.96	81.17	81.95	84.61	79.37	80.69	79.37	78.97	81.37
25	78.48	84.60	81.98	82.04	84.96	81.38	83.46	85.01	79.56	81.29	80.74	79.75	81.94
35	78.48	84.60	81,98	82.43	85.35	81.58	83.46	85.41	79.75	81.29	82.10	81.88	82.36

Tableau N°13 : Représentation des densités optiques (DO) du principe actif (Inverter) libéré au cours du temps.

comprimés	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Pesée (mg)	158,9	162,2	162,2	160,3	168,2	163,5	159,2	158,7	159,4	159,2	160,3	158,5
5 min	0,366	0,373	0,367	0,390	0,397	0,382	0,360	0,363	0,380	0,355	0,357	0,354
10 min	0,398	0,414	0,404	0,410	0,411	0,416	0,402	0,410	0,406	0,395	0,407	0,403
15 min	0,407	0,419	0,416	0,411	0,422	0,419	0,406	0,412	0,410	0,406	0,414	0,416
25 min	0,408	0,421	0,420	0,413	0,425	0,420	0,405	0,410	0,409	0,416	0,421	0,421
35 min	0,408	0,421	0,421	0,413	0,425	0,420	0,405	0,412	0,410	0,417	0,422	0,422

Tableau N°14 : Représentation des taux T % de libération du principe actif (Inverter) au cours du temps.

Temps (min)	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux Moyen
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	72,33	72.21	71.05	76.40	74.12	73.37	71.01	71.83	74.86	70.02	69.93	70.14	72.27
10	78,66	80.15	78.21	80.32	76.73	79.90	79.30	81.13	79.98	77.92	79.73	79.84	79.32
15	80,43	81.12	80.54	80.51	78.79	80.48	80.09	81.52	80.77	80.09	81.10	82.42	80.66
25	80,63	81.51	81.31	80.91	79.35	80.66	79.89	81.13	80.58	82.06	82.47	83.41	81.16
35	80,63	81.51	81.51	80.91	79.35	80.66	79.89	81.52	80.77	82.26	82.67	83.61	81.27

Exemple de calcul :

Pour l'Inverter :

- ❖ La quantité du principe actif dissous dans un temps donné est exprimée en taux de dissolution. La relation de calcul du taux de dissolution T% :

$$T(\%) = \frac{Doe}{Dot} \times \frac{Pt}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{Vvase}{Pcp} \times \frac{Pm}{DGEcp} \times 100$$

Doe=0.366.

Dot=0.130

Pt=20.3 mg

P_{cp}=158.9mg

V_{vase}:500ml

P_m: 160.883 mg

DGE_{cp}: 4 mg

AN : **T(%)=72,33 %**

Tableau N°15 : Représentation des moyennes des taux T % de libération du principe actif (Corvasal et Inverter) au cours du temps.

Temps (min)	0	5	10	15	25	35
Corvasal	0.00	72,37	79,86	81,37	81,94	82,36
Inverter	0.00	72,27	79,32	80,66	81,16	81,27

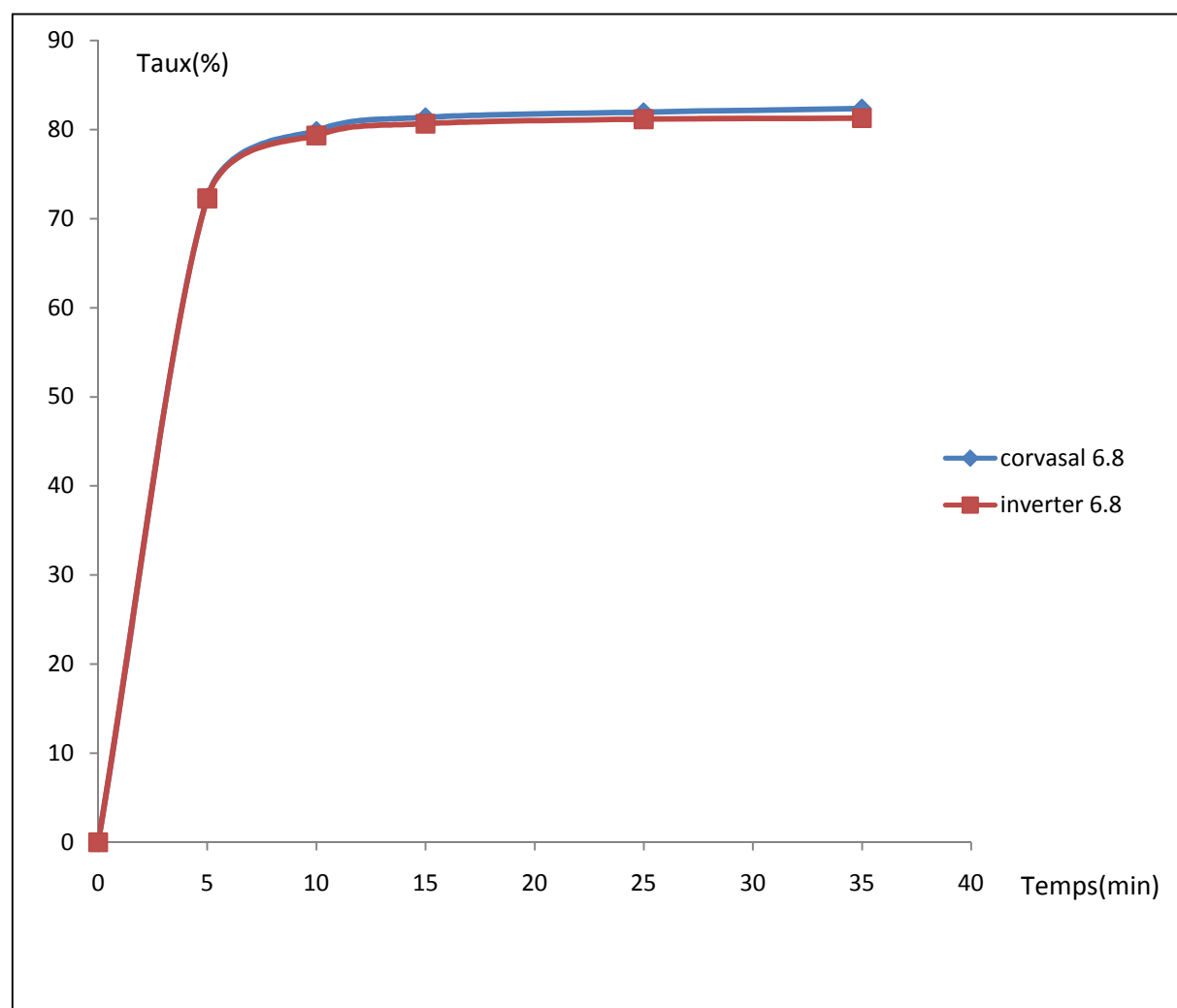


Figure -4- : variation du taux de dissolution des comprimés Inverter et Corvasal au cours du temps.

❖ Milieu tampon acétate pH 4,5

Tableau N°16 : Représentation des densités optiques (DO) du principe actif (Inverter) libéré au cours du temps.

comprimés	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Pesée (mg)	161.4	159.2	161.4	156.5	160.8	159.9	161.5	160.4	158.1	157.2	157.1	158.2
5 min	0.382	0.359	0.349	0.368	0.392	0.354	0.371	0.329	0.382	0.391	0.390	0.390
10 min	0.404	0.408	0.401	0.404	0.400	0.390	0.399	0.393	0.400	0.402	0.400	0.400
15 min	0.406	0.412	0.407	0.406	0.402	0.400	0.410	0.409	0.410	0.403	0.403	0.402
25 min	0.407	0.412	0.407	0.410	0.405	0.405	0.415	0.416	0.415	0.405	0.405	0.410
35 min	0.407	0.412	0.407	0.412	0.405	0.407	0.415	0.416	0.415	0.405	0.405	0.410

Tableau N°17 : Représentation des taux T % de libération du principe actif (Inverter) au cours du temps.

Temps (min)	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux Moyen
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.000
5	69.66	66.37	63.64	69.20	71.75	65.16	67.61	60.37	71.11	73.20	73.06	72.55	68.65
10	73.67	75.43	73.12	75.97	73.21	71.78	72.71	72.11	74.46	75.26	74.93	74.41	73.92
15	74.03	76.17	74.22	76.35	73.58	73.62	74.71	75.04	76.32	75.45	75.50	74.79	74.98
25	74.22	76.17	74.22	77.10	74.13	74.54	75.63	76.33	77.25	75.82	75.87	76.27	75.63
35	74.22	76.17	74.22	77.48	74.13	74.91	75.63	76.33	77.25	75.82	75.87	76.27	75.69

Tableau N°18 : Représentation des densités optiques (DO) du principe actif (Corvasal) libéré au cours du temps.

comprimés	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Pesée (mg)	310.8	318.7	316.6	317.7	315.2	317.7	319.9	329.9	310	329.9	311.3	316.1
5 min	0.360	0.359	0.390	0.358	0.360	0.349	0.328	0.362	0.390	0.369	0.388	0.348
10 min	0.373	0.383	0.412	0.395	0.382	0.380	0.384	0.402	0.401	0.410	0.399	0.398
15 min	0.381	0.406	0.417	0.400	0.385	0.395	0.395	0.412	0.403	0.417	0.428	0.413
25 min	0.390	0.416	0.417	0.401	0.395	0.401	0.411	0.418	0.419	0.418	0.429	0.415
35 min	0.390	0.417	0.417	0.401	0.396	0.402	0.414	0.419	0.419	0.418	0.430	0.416

Tableau N°19: Représentation des taux T % de libération du principe actif (Corvasal) au cours du temps.

Temps (min)	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux Moyen
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	68.01	66.14	72.33	66.16	67.06	64.50	60.20	64.43	73.87	65.67	73.18	64.64	67.18
10	70.46	70.56	76.41	73.00	71.16	70.29	70.48	71.55	75.95	72.97	75.25	73.93	72.67
15	71.98	74.80	77.33	73.92	71.72	73.00	72.31	73.33	76.33	74.21	80.72	76.71	74.70
25	73.68	76.64	77.33	74.11	73.58	74.11	75.43	74.39	79.36	74.39	80.91	77.08	75.92
35	73.68	76.82	77.33	74.11	73.76	74.29	75.98	74.57	79.36	74.39	81.10	77.27	76.06

Exemple de calcul :

Pour le Corvasal :

- ❖ La quantité du principe actif dissous dans un temps donné est exprimée en taux de dissolution. La relation de calcul du taux de dissolution T%:

$$T(\%) = \frac{Doe}{Dot} \times \frac{Pt}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{Vvase}{Pcp} \times \frac{Pm}{DGEcp} \times 100$$

Doe=0.360.

Dot=0.136

Pt=20.1 mg

P_{cp}=310.8 mg

V_{vase}: 500ml

P_m: 317.817mg

DGE_{cp}: 4 mg

AN: T=68.01 %

Tableau N°20 : Représentation des moyennes des taux T % de libération du principe actif (Corvasal et Inverter) au cours du temps.

Temps (min)	0	5	10	15	25	35
Corvasal	0.00	67,18	72,67	74,70	75,92	76,06
Inverter	0.00	68,64	73,92	74,98	75,63	75,70

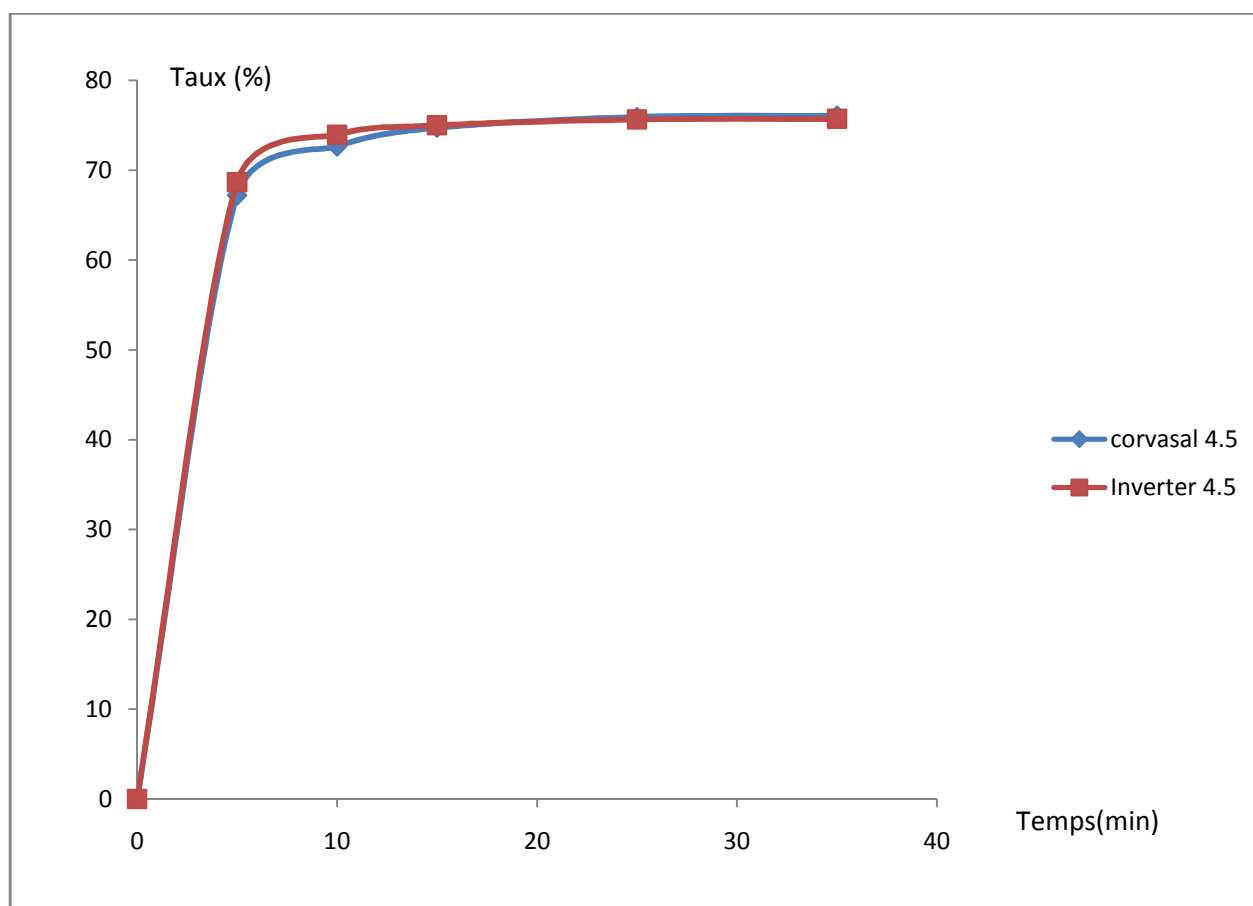


Figure -5- : variation du taux de dissolution des comprimés Inverter et Corvasal au cours du temps.

❖ Milieu tampon KCl (pH 1,2).

Tableau N°21 : Représentation des densités optiques (DO) du principe actif (Corvasal) libéré au cours du temps.

comprimés	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Pesée	338.8	312.5	328.7	317.2	316	321.7	322.8	310.3	329.5	324	313.4	318
5	0.368	0.364	0.393	0.420	0.406	0.388	0.383	0.356	0.430	0.412	0.416	0.406
10	0.432	0.414	0.441	0.446	0.436	0.433	0.431	0.422	0.458	0.458	0.445	0.434
15	0.448	0.423	0.447	0.457	0.438	0.455	0.453	0.442	0.471	0.475	0.454	0.440
25	0.451	0.427	0.470	0.458	0.441	0.458	0.459	0.452	0.475	0.475	0.455	0.441
35	0.452	0.428	0.470	0.458	0.441	0.458	0.459	0.454	0.475	0.476	0.456	0.441

Tableau N°22: Représentation des taux T % de libération du principe actif (Corvasal) au cours du temps.

Tps (min)	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux Moyen
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	64.13	68.77	70.59	78.17	75.85	71.20	70.05	67.73	77.04	75.07	78.37	75.38	72.70
10	75.28	78.21	79.21	83.01	81.46	79.46	78.83	80.29	82.06	83.45	83.83	80.57	80.47
15	78.07	79.91	80.29	85.06	81.83	83.50	82.85	84.09	84.39	86.55	85.52	81.67	82.81
25	78.59	80.67	84.42	85.24	82.39	84.05	83.95	86.00	85.11	86.55	85.71	81.87	83.71
35	78.76	80.86	84.42	85.24	82.39	84.05	83.95	86.38	85.11	86.73	85.90	81.87	83.81

Tableau N°23: Représentation des densités optiques (DO) du principe actif (Inverter) libéré au cours du temps.

comprimés	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12
Pesée (mg)	158	151	164	158	164	157	159	164.9	164.5	159.2	162	165.9
5 min	0.395	0.390	0.415	0.398	0.368	0.405	0.399	0.368	0.415	0.418	0.454	0.420
10 min	0.410	0.407	0.452	0.412	0.440	0.445	0.412	0.449	0.453	0.458	0.479	0.459
15 min	0.416	0.410	0.457	0.418	0.462	0.450	0.418	0.464	0.457	0.460	0.482	0.472
25 min	0.417	0.411	0.458	0.418	0.463	0.450	0.418	0.464	0.458	0.462	0.482	0.471
35 min	0.318	0.411	0.458	0.418	0.463	0.450	0.418	0.468	0.458	0.462	0.481	0.471

Tableau N°24 : Représentation des taux T % de libération du principe actif (Inverter) au cours du temps.

Tps (min)	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux	Taux Moyen
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	73.84	76.28	74.74	74.40	66.27	76.19	75.04	65.91	74.51	77.55	82.71	74.77	74.28
10	76.64	79.61	81.40	77.02	79.24	83.71	76.53	80.42	81.33	84.97	87.33	81.72	80.83
15	77.76	80.19	82.30	78.14	83.20	84.75	77.65	83.11	82.05	85.34	87.88	84.03	82.20
25	77.95	80.39	82.48	78.14	83.38	84.75	77.65	83.11	82.23	85.71	87.88	83.85	82.30
35	78.14	80.39	82.48	78.14	83.38	84.75	77.65	83.82	82.23	85.71	87.69	83.85	82.35

Exemple de calcul :

Pour le Corvasal :

- ❖ La quantité du principe actif dissous dans un temps donné est exprimée en taux de dissolution. La relation de calcul du taux de dissolution T%:

$$T(\%) = \frac{Doe}{Dot} \times \frac{Pt}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{Vvase}{Pcp} \times \frac{Pm}{DGEcp} \times 100$$

Doe=0.432

Dot=0.138

Pt=20.3 mg

P_{cp}= 338.8mg

V_{vase}: 500ml

P_m: 322.48mg

DGE_{cp}: 4 mg

AN: **T**= 75.28%

Tableaux N°25: Représentation des moyennes des taux T % de libération du principe actif (Corvasal et Inverter) au cours du temps.

Temps (min)	0	5	10	15	25	35
Corvasal	0.00	72,70	80,47	82,81	83,71	83,81
Inverter	0.00	74,28	80,83	82,20	82,30	82,35

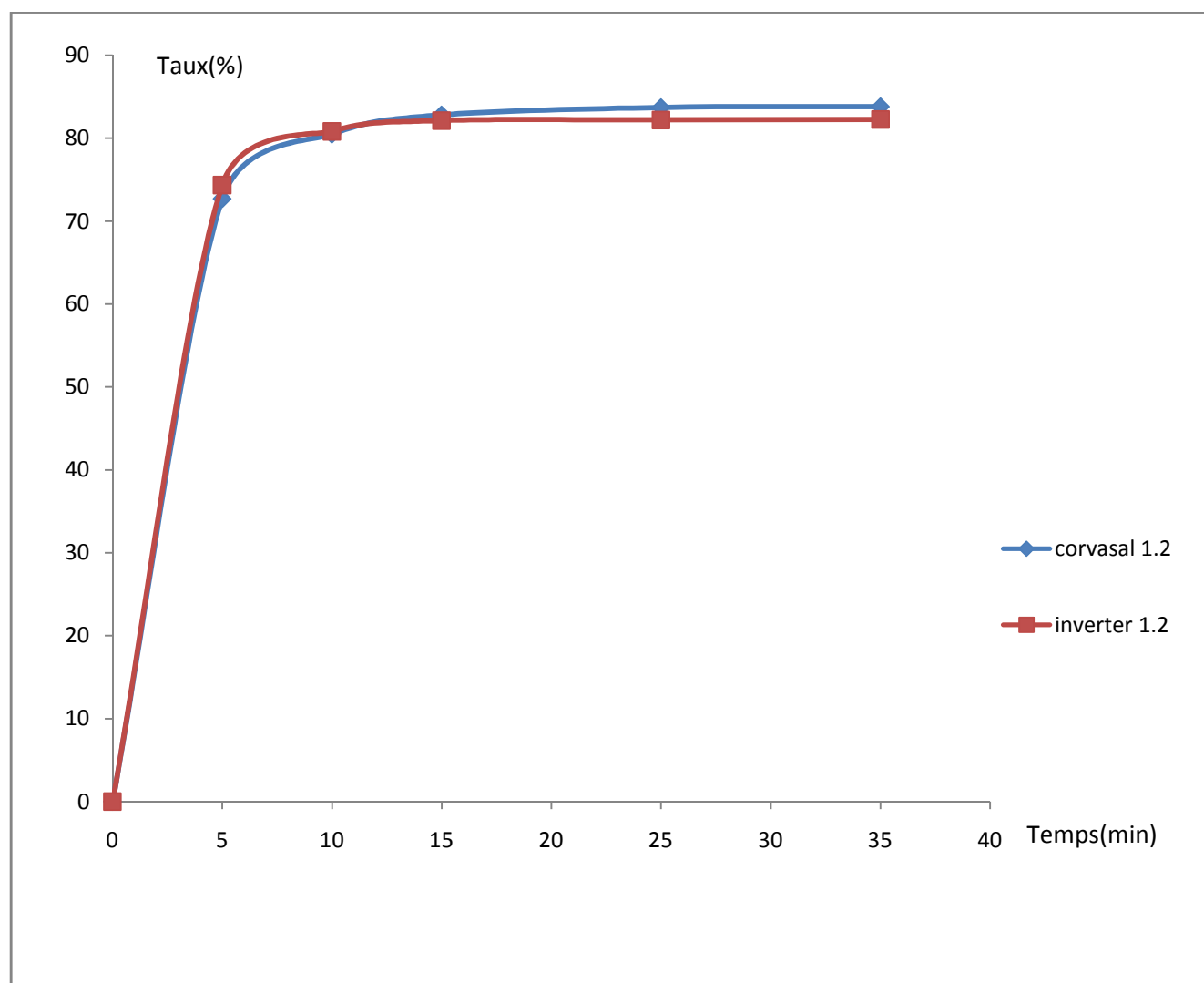


Figure-6- : variation du taux de dissolution des comprimés Inverter et Corvasal au cours du temps.

XI.1. Calcul statistique:

Afin de rendre nos données compréhensibles, en facilitant leurs traitements et interprétations, nous proposons des outils d'aide représentés sous forme de formules citées ci-dessous :

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}$$

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{X}} \times 100$$

Où :

\bar{X} : La moyenne du pourcentage de libération

σ : Écart type

CV : Coefficient de variation

Facteur de similarité :

$$f2 = 50 \times \log[(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2)^{-0,5} \times 100].$$

Où:

R_t et T_t : accumulation en pourcentage du principe actif de la spécialité et le générique respectivement;

N : nombre de temps-point

Tableau N°26 : Représentation du calcul statistique des densités optiques (DO) du milieu Tampon pH 1,2.

Inverter			
Temps (min)	Moy (DO)	σ	CV
5	0,404	0,0236	5,844
10	0,404	0,0237	5,391
15	0,447	0,02478	5,541
25	0,448	0,02467	5,511
35	0,448	0,0247	5,514
Corvasal			
Temps (min)	Moy (DO)	σ	CV
5	0,4038	0,0236	5,8441
10	0,4038	0,0237	5,871
15	0,4472	0,02478	5,5412
25	0,4477	0,02467	5,5108
35	0,448	0,0247	5,5138

Tableau N°27 : Représentation du calcul statistique des taux T % de libération du principe actif du milieu Tampon pH 1,2.

Inverter			
Temps (min)	Moy Taux(T%)	σ	CV
5	74,28	4,335	5,830
10	80,83	3,212	3,974
15	82,20	3,034	3,695
25	82,30	3,033	3,690
35	82,35	3,006	3,654
Corvasal			
Temps (min)	Moy Taux(T%)	σ	CV
5	72,70	4,582	6,303
10	80,47	2,54112	3,1519
15	82,81	2,53152	3,057
25	83,71	2,39089	2,8632
35	83,81	2,3756	2,8426
Facteur de similarité : F2=89,685%			

Tableau N°28 : Représentation du calcul statistique des densités optiques (DO) du milieu Tampon pH 6,8.

Inverter			
Temps (min)	Moy (DO)	σ	CV
5	0,37	0,01	3,82
10	0,41	0,01	1,55
15	0,41	0,01	1,30
25	0,42	0,01	1,57
35	0,42	0,01	1,56
Corvasal			
Temps (min)	Moy (DO)	σ	CV
5	0,37	0,02	5,50
10	0,41	0,01	3,31
15	0,42	0,01	3,04
25	0,42	0,01	3,00
35	0,42	0,01	2,90

Tableau N°29: Représentation du calcul statistique des taux T % de libération du principe actif du milieu Tampon pH 6,8.

Inverter			
Temps (min)	Moy Taux(T%)	σ	CV
5	72,27	1,97	2,73
10	79,32	1,17	1,48
15	80,66	0,84	1,04
25	81,16	1,06	1,31
35	81,27	1,13	1,39
Corvasal			
Temps (min)	Moy Taux(T%)	σ	CV
5	72,37	3,73	5,16
10	79,86	2,43	3,04
15	81,37	2,19	2,69
25	81,95	2,12	2,58
35	82,36	2,01	2,44
Facteur de similarité : F2=95,444%			

Tableau N°30: Représentation du calcul statistique des densités optiques (DO) du milieu Tampon pH 4,5.

Inverter			
Temps (min)	Moy (DO)	σ	CV
5	0,371	0,0202	5,441
10	0,400	0,0048	1,194
15	0,406	0,0039	0,950
25	0,409	0,0043	1,048
35	0,409	0,0042	1,027
Corvasal			
Temps (min)	Moy (DO)	σ	CV
5	0,363	0,019	5,13
10	0,393	0,012	3,19
15	0,404	0,014	3,44
25	0,411	0,011	2,80
35	0,411	0,012	2,82

Tableau N°31: Représentation du calcul statistique des taux T % de libération du principe actif du milieu Tampon pH 4,5.

Inverter			
Temps (min)	Moy Taux(T%)	σ	CV
5	68,64	3,921	5,712
10	73,916	1,302	1,762
15	74,981	0,956	1,276
25	75,629	1,060	1,402
35	75,692	1,081	1,428
Corvasal			
Temps (min)	Moy Taux(T%)	σ	CV
5	67,182	4,071	6,059
10	72,667	2,267	3,120
15	74,712	2,639	3,532
25	75,917	2,385	3,141
35	76,055	2,390	3,143
Facteur de similarité : F2=93,634%			

XI.2. Interprétation:

On peut déduire à partir des différents essais de dissolution effectués sur trois milieux différents :

- ❖ **Tampon phosphate pH 6,8** : phosphate mono potassique, hydroxyde de sodium.
- ❖ **Tampon acétate pH 4,5** : acétate de sodium tri-hydraté, acide acétique glacial
- ❖ **Tampon pH 1,2** : chlorure de potassium, Cl

Le profil a la même allure et il est superposable, la cinétique de dissolution correspondantes au corvasal et l'Inverter est croissante du premier point au troisième point (**5-15 min**) puis se stabilise du troisième point au cinquième point (**15-35min**), on constate cependant :

- Une libération de 80,66% ; 74,98% ; 82,81% dans les trois milieux successivement du principe actif au bout de 15 min pour l'Inverter.
- Une libération de 81,37% ; 74,71% ; 82,811% dans les trois milieux successivement du principe actif au bout de 15 min pour le corvasal.
- Les courbes sont superposables donc parallèles.
- Pour le corvasal le point final est supérieur à 80% dans les milieux (Tampon 6,8 et Tampon 1,2), il est successivement 82,36% et 82,266%, pour ce qui concerne le milieu tampon 4,5 on note un point final supérieur à 70% ,il est de l'ordre de 74,71%.
- Pour l'Inverter le point final est supérieur à 80% dans les milieux (Tampon 6,8 et Tampon 1,2), il est successivement de l'ordre 81,27% et 83,571%, pour ce qui concerne le milieu tampon 4,5 on note un point final supérieur à 70% il est de l'ordre de 74,71%.

XI.3. Discussions :

Les courbes sont croissantes dans un intervalle de 5 à 15 min dans lequel il y'a une libération rapide du principe actif, (plus la vitesse de dissolution est importante plus le risque d'équivalence est important), ce qui explique et confirme que :

Les comprimés utilisés appartiennent à la classe 1 (une très forte perméabilité, très forte vitesse de dissolution).

Les courbes à partir de 15 min représentent un plateau qui correspond à une cinétique stable.

Facteur de similarité : selon **FDA** et **OMS** qui est un modèle de comparaison standard.

Pour qu'il y' est une similarité, le résultat de F2 doit être compris entre 50 et 100

Dans notre cas le F2 égale successivement pour les trois milieux de dissolution (Tampon pH 6,8, Tampon pH 4,5 ; Tampon pH 1,2), **95,444%**, **93,634%**, **89,685%**.

Donc le facteur répond a nos critères d'acceptations, cela veut dire qu'il y'a similarité des résultats, on peut expliquer ça par une compatibilité du principe actif avec les excipients pour les deux produits en question.

Les valeurs des coefficients de variations (**CV**) sont illustrées dans les tableaux (**26, 27, 28, 29, 30,31**).

Etant donné que le **CV** doit être inférieur à **20 %** pour les premiers points, donc on peut déduire dans notre cas, une corrélation entre les deux populations.

Conclusion générale

L'étude de bioéquivalence du médicament princeps « Corvasal » produit par « **Sanofi Aventis** » et son générique « Inverter » produit par « **Saidal** » a été effectuée in vitro.

Les résultats obtenus dans les différents contrôles sont comme suit :

❖ **Contrôles physicochimiques de la matière première**

Etant donné que la matière première (molsidomine) est la même pour l'Inverter et le Corvasal, un seul contrôle est nécessaire et aucune comparaison n'est envisageable.

❖ **Contrôles physicochimiques du produit fini.**

On s'est contenté du dosage de l'Inverter, à cause de l'absence de quelques données (normes) propres au Corvasal.

❖ **Tests pharmaco-techniques du produit fini**

➤ **Test de friabilité**

(0,325 %, 0.373%) successivement pour l'Inverter et le Corvasal les résultats sont très proches et les deux sont inférieurs à 1% comme prévu par la norme.

➤ **Temps de désagrégation**

(1 min, 2 min) successivement pour l'Inverter et le Corvasal

➤ **Test de dissolution**

- Une libération de 80,66% ; 74,98% ; 82,11% dans les trois milieux de dissolution (**Tampon pH 6,8 ; Tampon pH 4,5 ; Tampon pH 1,2**) successivement au bout de 15 min pour l'Inverter.
- Une libération de 81,37% ; 74,71% ; 82,81% dans les trois milieux de dissolution (**Tampon pH 6,8 ; Tampon pH 4,5 ; Tampon pH 1,2**) successivement au bout de 15 min pour le Corvasal.
- Pour l'Inverter le point final dans les milieux (Tampon 6,8 ; Tampon 4,5 ; Tampon 1,2 ;), est respectivement 81,274% ; 75,692% et 82,266%.
- Pour le Corvasal le point final dans les milieux (Tampon 6,8 ; Tampon 4,5 et Tampon 1,2), est respectivement 82,359% ; 76,057% et 83,805%.

Nous constatons que les résultats que nous avons obtenus pour les différents pH sont conformes à la norme

- ✓ Nous tenons à signaler que pour les pH 4,5 et pH 1,2 ; font partie du nouveau protocole et que c'est l'une des première fois que ces tests ont été réalisés.

On peut conclure que la légère différence, qui existe entre les deux médicaments est surtout due au fait que les excipients sont différents.

De plus, le fait d'avoir omis de réaliser les tests dans des milieux physiologiques reconstitués a modifié la conclusion définitive.

Cette méthode reste insuffisante pour affirmer que le générique est équivalent au princeps sur le plan biologique et il demeure à savoir si les écarts constatés in-vitro sont le reflet d'un comportement in-vivo, de ce fait on peut aboutir à une bioéquivalence certaine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] pharmacotechnie industrielle

Coordination technique rédactionnelle :

Eric Levacher ; groupe IMT

Ouvrage rédigé en groupement d'auteurs des industries pharmaceutiques et cosmétiques

Depot legal- 2^{ème} édition 2006; Novembre

©IMT édition, 2006

[2] pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques

Michel scholdred et collaborateurs

Edition frison roche slatkine, 1989,5^{ème} édition

[3] Traité de biopharmacie et pharmacocinétique

Piérre Paul

5 Marie (Liance) Québec canada, 1997,3^{ème} édition

[4] abrégés (cours +exo)

Initiation a la connaissance du médicament.

(J-N.Aiche ; S.Aiache ; R.Renoux).

Préface du pryves Cohen

4^{ème} édition.

© Masson ; paris ; 1989 ; 2001

[5] abrégés pharmacologie

M. Moulin

2002 éditions Masson

[6]Le médicament générique

(Procédures scientifique et technique de développement)

Edition groupe Sidal; Alger 2000.

[7] Vidal 2010

[8]pharmacopée européenne 2010

[9] **B, Al-Nasser. (2008).** Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation,

PRATIQUE CLINIQUE

Le sévoflurane et le propofol : l'original et le générique Sevoflurane and propofol: Original and generic,27, 120–122.

[10] pharmacologie générale

Jacques DANGOUMAU

(Nicholas Moore, Mathieu Molimard.....)

Edition 2006

Dépôt légal-3^{ème} trimestre 2006

[11]Abelli ,C., Andriollo,O.,Machuron,L.,Videau, J-Y.,Vennat,B et Pouget,M-P.,(2001)
équivalence pharmaceutique des médicaments essentiels.

[12] Houin G (1990) pharmacocinétique

Edition Ellipses .p108

[13] Rodriguez ; F ; (2005) les génériques

[14] cardiologie pour praticien

Sous direction de J.P . Delahaye

2^{ème} édition : Masson paris (1989-2000)

[15] Documents internes de Sidal, Biotic El Harrach.

[16] Pradeau, D., (1992). Analyse pratique du médicament. Edition médicale internationale. P568-967.

[17] LE HIR, A., (2001). Pharmacie galénique: bonne pratique de fabrication des médicaments. 8^{ème} édition: MASSON Paris (1973-2001).

[18] Tables of spectral data for structure determination of organic compounds

Erno Pretsch, Josef Seible

Wilhelm Simon et Thomas Clerc

Edition Springer - Verlag, Berlin

Heidelberg, (1983)

[19] ANALYSE CHIMIQUE : (Méthodes et techniques instrumentales modernes)

Francis Rouessac ; Annick Rouessac ; avec la collaboration de Daniel Cruché

6^e édition

© Dunod, Paris, 2004

© Masson, Paris, 1992 pour la 1^{ère} édition.